

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA E BIOQUÍMICA



**ÁCIDO TARTÁRICO COMO MOLÉCULA
DE PARTIDA PARA A SÍNTESE DE
MOLÉCULAS QUIRAIS**

Vanessa Alexandra Conduto Miranda

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Mestrado em Química
Especialização em Química, Saúde e Nutrição**

2012

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA E BIOQUÍMICA



ÁCIDO TARTÁRICO COMO MOLÉCULA DE PARTIDA PARA A SÍNTESE DE MOLÉCULAS QUIRAIS

Vanessa Alexandra Conduto Miranda

Dissertação de Mestrado, orientada pelo Prof. Doutor Christopher Maycock

**Mestrado em Química
Especialização em Química, Saúde e Nutrição**

2012

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar ao meu orientador, ao Professor Christopher Maycock pela oportunidade que me deu para realizar este projecto, pela confiança, disponibilidade e incentivo demonstrados ao longo deste ano de trabalho.

À Rita Ventura, pelo apoio e disponibilidade demonstrados sempre que necessitei de ajuda.

Aos meus colegas de laboratório pela boa disposição no dia-a-dia, pelo companheirismo e por toda a ajuda e paciência ao longo deste ano de trabalho.

A vocês, Catarina e Patrícia, que me acompanharam desde os primeiros dias desta longa viagem, por me terem provado que a distância não destrói o que cinco anos construíram, por serem tudo o que são para mim e por conseguirmos continuar as “três de sempre”.

À minha “família Fculiana”, Bia, Loira, Isabel, Tiago, Vasco, Ana Catarina, pelas gargalhadas constantes, pela amizade, pela disponibilidade, pelas mensagens e telefonemas, à Sofia por provar que do longe se faz perto e à Ritinha pelos seus conselhos sempre certos. Obrigada por terem estado sempre presentes.

À Rita, por 23 anos de amizade verdadeira, por nunca teres falhado e por estares sempre comigo.

Ao Hugo, por estares sempre ao meu lado, por todo o amor e amizade, por teres sempre as palavras certas para mim, pelo teu apoio incondicional e por continuares a ser a pessoa especial que és na minha vida.

À minha família no geral, por formarmos a “equipa” fantástica que formamos, aos meus tios e avós, por toda a compreensão, carinho e amor, e não se cansarem de referir o orgulho que sentem.

Por último, mas não menos importantes, Pai, Mãe e Mano, os grandes pilares da minha vida, por me terem ensinado a ser a pessoa que sou hoje, não a decidir por mim mas sim a aconselhar, não a impedir as minhas quedas mas a estarem sempre comigo quando caio, pela vossa presença, apoio e amor incondicionais.

RESUMO

O ácido tartárico é um produto natural muito abundante em ambas as formas enantioméricas, L e D, sendo por isso muito usado em síntese orgânica para vários fins, sendo um deles a síntese assimétrica de outros produtos naturais.

Na última década têm-se desenvolvido muitos estudos na formação de novos 1,2-diacetais, já que estes são uma alternativa eficaz para a protecção selectiva de dióis e para o controlo da reactividade de várias reacções através do seu protocolo de memória quiral.

O objectivo deste trabalho passava por demonstrar que os 1,2-diacetais do ácido tartárico podem ser submetidos a reacções de alquilação ou aldólicas de forma estereoselectiva, sendo o início deste trabalho continuação de uma investigação já iniciada no grupo ^[1]. Realizou-se a síntese assimétrica de alguns produtos naturais e/ou análogos dos mesmos, o (+)-ácido piscídico e um análogo do ácido fuquinólico. Tentou-se também a síntese do (+)-ácido *fukiic* e da (-)-canadensolida, não tendo estas sido bem sucedidas.

A (-)-canadensolida é um metabolito produzido pela *Penicillium canadense*, e mostra actividade contra a germinação de vários tipos de fungos. As sínteses existentes para este produto natural têm, na maioria das vezes, carboidratos como matérias de partida e são necessários inúmeros passos. Neste trabalho, a síntese proposta para a (-)-canadensolida foi feita a partir do dioxolano (**3**), num total de sete passos. No entanto, uma das reacções intermédias não foi realizada com sucesso.

O (+)-ácido piscídico, o ácido *fukiic* e o ácido fuquinólico estão presentes, entre outras, em extractos de plantas do género *Cimicifuga* que são usados na medicina tradicional chinesa como antipirético, analgésico e como agente na cicatrização de feridas, entre outras. Para a síntese do (+)-ácido piscídico e do (+)-ácido *fukiic* usou-se como composto de partida o tioéster 1,2-diacetal. Usando halogenetos diferentes na reacção de alquilação do primeiro passo, o (+)-ácido piscídico obteve-se num total de cinco passos, com um rendimento global de 33 %, a partir do ácido tartárico. A reacção de alquilação para a posterior obtenção do ácido *fukiic* não foi no entanto realizada com sucesso. Para este trabalho propõe-se ainda a síntese de um análogo do ácido fuquinólico, que foi obtido com sucesso após a reacção do éster metílico do ácido piscídico, com o álcool fenólico protegido com um grupo benzilo, com o cloreto do ácido cinâmico, com um rendimento global de 11 %, a partir do ácido tartárico.

PALAVRAS-CHAVE:

Ácido tartárico

Moléculas quirais

1,2-diacetais

Produtos naturais

Síntese assimétrica

ABSTRACT

Tartaric acid is a very abundant natural product in both enantiomeric forms, being widely used in organic synthesis for various purposes, one of them being the asymmetric synthesis of other natural products.

In the last decade many studies have been developed concerning the formation of new 1,2-diacetals, since these are an efficient alternative for the selective protection of vicinal diols and for controlling the reactivity of various reactions through a chiral memory protocol.

The purpose of this investigation was to demonstrate that 1,2-diacetals derived from tartaric acid can undergo stereoselective alkylation and aldol reactions. The initial work of this studied was a continuation of an investigation started in the laboratory^[1]. Thus, the asymmetric synthesis of the natural products (+)-piscidic acid and fukinolic acid, as well as their analogues, was achieved. The synthesis of (+)-fukiic acid and (-)-canadensolide was also pursued, unfortunately without success.

(-)-Canadensolide is a metabolite produced by *Penicillium canadense* that shows activity against fungi germination. The synthesis described in the literature for this natural product use, in most of cases, carbohydrates as starting material and many steps are required. In this work, the synthesis proposed for (-)-canadensolide was constituted by a seven steps process and starts from dioxolane (**3**). However, an intermediate reaction was not performed successfully.

(+)-Piscidic acid, fukiic acid and fukinolic acid are present in the extracts of plants of the genus *Cimicifuga*, used in Chinese traditional medicine as an antipyretic, analgesic and wound-healing agent, including others. For the synthesis of (+)-piscidic acid and the (+)-fukiic acid, thioester 1,2-diacetal of tartaric acid was used as a starting material. Using different halides in a key alkylation step, a total synthesis of (+)-piscidic acid was achieved in five steps with an overall yield of 33 %, from tartaric acid. However, the alkylation reaction regarding the synthesis of fukiic acid was not successful. The synthesis of a fukinolic acid analogue was also successful using the reaction of methyl ester of piscidic acid, with a benzyl protected phenol, with the cinnamic acid chloride with an overall yield of 11 %, from tartaric acid.

KEY WORDS:

Tartaric acid

Chiral molecules

1,2-diacetals

Natural Products

Asymmetric synthesis

ÍNDICE GERAL

1. Introdução Teórica	3
1.1 Química Quiral	3
1.2 Síntese de 1,2-diacetais a partir do ácido tartárico	4
1.3 Síntese de Produtos Naturais	6
1.3.1 (-)-Canadensolida	7
1.3.2 (+)-ácido piscídico, ácido <i>fukiic</i> e ácido fuquinólico	7
2. Apresentação e Discussão de Resultados.....	11
2.1 Síntese de derivados do dioxolano	11
2.2 Síntese de derivados do dioxano tioéster.....	19
3. Conclusão	39
4. Parte Experimental.....	43
4.1 Condições Gerais.....	43
4.1.1 Métodos para Caracterização e Purificação dos Compostos	43
4.1.2 Reagentes e Solventes	44
4.2 Lista de Compostos	47
4.3 Sínteses e Caracterização dos Compostos	53
5. Bibliografia.....	89

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura dos enantiómeros de talidomida, etambutol, carvona e limoneno.	4
Figura 2 – Estrutura geral dos 1,2-diacetais.	4
Figura 3 – 1,2-diacetais sintetizados por Berens e Maycock.	5
Figura 4 – Reacções com derivados do ácido tartárico.	6
Figura 5 – Estrutura dos produtos naturais que se pretendem sintetizar.	7
Figura 6 – Sobreposição dos espectros de ^1H -RMN obtidos para os compostos 18 , 22 e 41 .	26
Figura 7 – Sobreposição dos espectros de ^1H -RMN obtidos para os compostos 44 , 45 e 46 .	30
Figura 8 – Sobreposição dos espectros de ^1H -RMN obtidos para os compostos 44 , 49 e 50 .	33
Figura 9 – Sobreposição dos espectros de ^1H -RMN obtidos para os compostos 43 e 52 .	35

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Via sintética seguida com o objetivo de se obter a (-)-canadensolida.	11
Esquema 2 – Compostos obtidos partindo dos diferentes aldeídos.	12
Esquema 3 – Síntese do dioxano 1 com i) TMB, trimetilortoformato, ácido canforsulfónico em MeOH, Δ , 12h, 64 %.	12
Esquema 4 – Transesterificação de 1 com ii) <i>i</i> PrOH, $\text{Ti}(\text{iOPr})_4$, Δ , 12h, 88 %.	13
Esquema 5 – Contracção do anel do éster diisopropílico 2 com iii) LDA, THF, -78°C , 64 %.	14
Esquema 6 – Formação do composto 3 e produtos secundários obtidos na mesma reacção.	14
Esquema 7 – Mecanismo proposto por Maycock ^[7] e seus colaboradores para a síntese do dioxolano 3 .	14
Esquema 8 – Transesterificação do dioxolano 3 com iv) EtSH, AlEt_3 , CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C}/\text{t.a.}$, <i>overnight</i> .	15
Esquema 9 – Síntese do álcool 5 e da lactona 6 com v) LDA, benzaldeído, THF, -78°C , 31 % e com vi) $\text{Ti}(\text{iOPr})_4$, THF, Δ , 4h, 29 %.	15
Esquema 10 – Mecanismo de adição aldólicas para formação do álcool 5 .	16
Esquema 11 – Síntese dos álcoois 8 (53 %) e 9 (25 %) e das lactonas 10 (79 %) e 11 (75 %) com v) LDA, aldeído 7 , THF, -78°C e com vi) $\text{Ti}(\text{iOPr})_4$, THF, Δ , 4h.	17
Esquema 12 – Síntese do álcool 15 e da lactona 15 com v) LDA, aldeído 14 , THF, -78°C , 31 % e com vi) $\text{Ti}(\text{iOPr})_4$, THF, Δ , 4h, 65 %.	18
Esquema 13 – Tentativa de síntese do álcool 12 com vii) O_3 , NaBH_4 , MeOH, $-78^\circ\text{C}/\text{t.a.}$, ~20min.	19
Esquema 14 – Via sintética seguida para a obtenção de derivados do ácido piscídico.	20
Esquema 15 – Via sintética seguida para a obtenção do (+)-ácido piscídico e derivados do mesmo.	21

Esquema 16 – Via sintética seguida para a obtenção de um derivado do ácido fuquinólico.....	21
Esquema 17 – Via sintética seguida para a obtenção de um derivado do ácido fuquinólico.....	22
Esquema 18 – Síntese do dioxano ent-1 com i) TMB, trimetilortoformato, ácido canforsulfônico em MeOH, Δ , 12h, 84%.	22
Esquema 19 – Transesterificação dos dioxanos 1 e ent-1 , originando os dioxanos tioéster 17 (96 %) e ent-17 (70 %) com ii) EtSH, AlEt ₃ em CH ₂ Cl ₂ , 0 °C/t.a., 2h.	22
Esquema 20 – Reacções de alquilação dos dioxanos tioéster com iii) LDA, halogeneto, HMPA em THF.	23
Esquema 21 – Mecanismo de adição S _N 2 representado para a síntese do composto 18	23
Esquema 22 – Síntese de 19 (89 %), 23 (67 %), ent-23 (50 %) e 42 (92 %) com iv) TFA em CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O (7:1), Δ , ~3h.	27
Esquema 23 – Transesterificação dos bis-tioésteres de forma a obter os ésteres dimetílicos 20 (81 %), 24 (77 %), ent-24 (68 %) e 43 (88 %) com v) MeONa em MeOH, 0 °C, 20/30 min.	27
Esquema 24 – Hidrogenação catalítica do éster dimetílico 43 com vi) H ₂ /Pd/C (10 %) em Acetato de etilo, ~5h, 100 %.	28
Esquema 25 – Hidrólise do éster dimetílico 44 com vii) H ₂ O, KOH (2M), Δ , ~5h, 81 % e vii₂) MeOH, KOH (2M).	29
Esquema 26 – Tentativa de fluoração com i) DAST, CH ₂ Cl ₂ , -78 °C até -20 °C, <i>overnight</i> . ^[25]	31
Esquema 27 – Tentativa de fluoração com ii) XtalFluor-E, DBU, CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, 3 horas. ^[19]	31
Esquema 28 – Síntese de 49 (72 %) e 50 (9 %) com i) cloreto do ácido cinâmico, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 1h.	32
Esquema 29 – Síntese do composto 50 com ii) cloreto do ácido cinâmico, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C/t.a., <i>overnight</i> , 72 %.	33
Esquema 30 – Síntese de um análogo do ácido fuquinólico (52) com i) cloreto do ácido cinâmico, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C / t.a., ~3h, 74 %.	34
Esquema 31 – Síntese de um análogo do ácido fuquinólico (53) com ii) FeCl ₃ , CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 25min, 37 %.....	35
Esquema 32 – Tentativa de síntese do éster alílico 54 com i) Álcool alílico, NaH, THF, 0 °C/t.a., 2h30min. ^[29]	36

ÍNDICE DE ANEXOS

Figura I – Espectro de ^1H -RMN do álcool 5	III
Figura II – Espectro de ^1H -RMN da lactona 6	IV
Figura III – Espectro de APT da lactona 6	IV
Figura IV – Espectro de ^1H -RMN da lactona 10	V
Figura V – Espectro de APT da lactona 10	V
Figura VI – Espectro de ^1H -RMN da lactona 11	VI
Figura VII – Espectro de APT da lactona 11	VI
Figura VIII – Espectro de ^1H -RMN do álcool 15	VII
Figura IX – Espectro de ^1H -RMN da lactona 16	VIII
Figura X – Espectro de APT da lactona 16	VIII
Figura XI – Espectro de ^1H -RMN do bis-tioéster 19	IX
Figura XII – Espectro de APT do bis-tioéster 19	IX
Figura XIII – Espectro de ^1H -RMN do éster dimetílico 20	X
Figura XIV – Espectro de APT do éster dimetílico 20	X
Figura XV – Espectro de ^1H -RMN do bis-tioéster 23	XI
Figura XVI – Espectro de APT do bis-tioéster 23	XI
Figura XVII – Espectro de ^1H -RMN do bis-tioéster 41	XII
Figura XVIII – Espectro de APT do bis-tioéster 41	XII
Figura XIX – Espectro de ^1H -RMN do éster dimetílico 42	XIII
Figura XX – Espectro de APT do éster dimetílico 42	XIII
Figura XXI – Espectro de ^1H -RMN do análogo 53	XIV
Figura XXII – Espectro de APT do análogo 53	XIV

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

BDA	Butan-2,3-diacetal
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>
¹³C-RMN	Ressonância magnética nuclear de carbono
d	Dubleto
DBU	1,8-Diazobicycloundec-7-ene
dd	Dubleto de dubletos
DMF	Dimetilformamida
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Coherence</i>
HMPA	Hexametilfosforamida
HMQC	<i>Heteronuclear Multiple Quantum Coherence</i>
¹H-RMN	Ressonância magnética nuclear de próton
IV	Infra-vermelho
LDA	Diisopropilamida de lítio
LiHDMS	<i>Lithium bis(trimethylsilyl)amide</i>
m	Multiplete
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>
s	Singuleto
sept	Septeto
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
TFA	<i>Trifluoroacetic acid</i>
THF	Tetrahidrofurano
TMB	2,2,3,3-tetrametoxibutano
TMSCl	<i>Trimethylsilyl chloride</i>
δ	Desvio químico
Δ	Aquecimento

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO TEÓRICA

1. INTRODUÇÃO TEÓRICA

1.1 Química Quiral

Em meados do séc. XIX, Pasteur descreveu várias experiências a partir das duas formas existentes do ácido tartárico, o (-)-ácido tartárico e o (+)-ácido tartárico, que mostraram que vários produtos rodam em diferentes direcções segundo um plano de luz polarizada e numa extensão variável. No entanto, foi apenas a partir dos anos 60' que os conceitos de quiralidade e assimetria se tornaram tão importantes no *design* de novas vias sintéticas. Começou então a perceber-se que muitas das moléculas fundamentais para a vida e que estão presentes no dia-a-dia existem sob duas formas, formas essas que se denominam de enantiómeros.^[2] A quiralidade é a propriedade que determina as acções e os comportamentos inesperados das moléculas.^[3]

Muitos produtos naturais e alguns derivados e análogos dos mesmos têm uma vasta utilização no quotidiano, desde a medicina até aos aditivos alimentares existem vários exemplos de moléculas cujos enantiómeros produzem efeitos muito diferentes no que respeita à actividade biológica e propriedades que possuem, pelo que, na síntese deste tipo de compostos é necessário ter-se a certeza que se obtém a forma enantiomericamente pura dos mesmos.^[3, 4] Na área medicinal essas diferentes propriedades podem ser nefastas porque, para o mesmo composto, um dos enantiómeros pode ser activo contra um tipo de vírus e o outro pode ter tóxico para o ser humano, provocando efeitos irreversíveis. Um dos exemplos disso é a Talidomida (Figura 1) que foi muito usada entre os anos 1950 e 1960 por mulheres grávidas como antiemético (enantiómero *R*), no entanto o fármaco administrado tinha na sua constituição o enantiómero *S* que possui propriedades teratogénicas, provocando mal formações nos fectos. Também o Etambutol (Figura 1), na sua forma (*S, S*) é um tuberculostático e a forma (*R, R*) pode provocar cegueira. Na área alimentar alguns dos exemplos mais comuns são: o limoneno e a carvona (Figura 1). Enquanto que a forma mais abundante naturalmente do limoneno, o (*R*)-limoneno, é responsável pelo aroma dos citrinos (laranjas e limões principalmente), o enantiómero (*S*)-limoneno é responsável pelo cheiro do pinho. Também a (*R*) e (*S*)-carvona têm diferentes sabores, a primeira é responsável pelo sabor a hortelã e a segunda pelo sabor da alcaravia, uma especiaria com sabor muito forte.^[3]

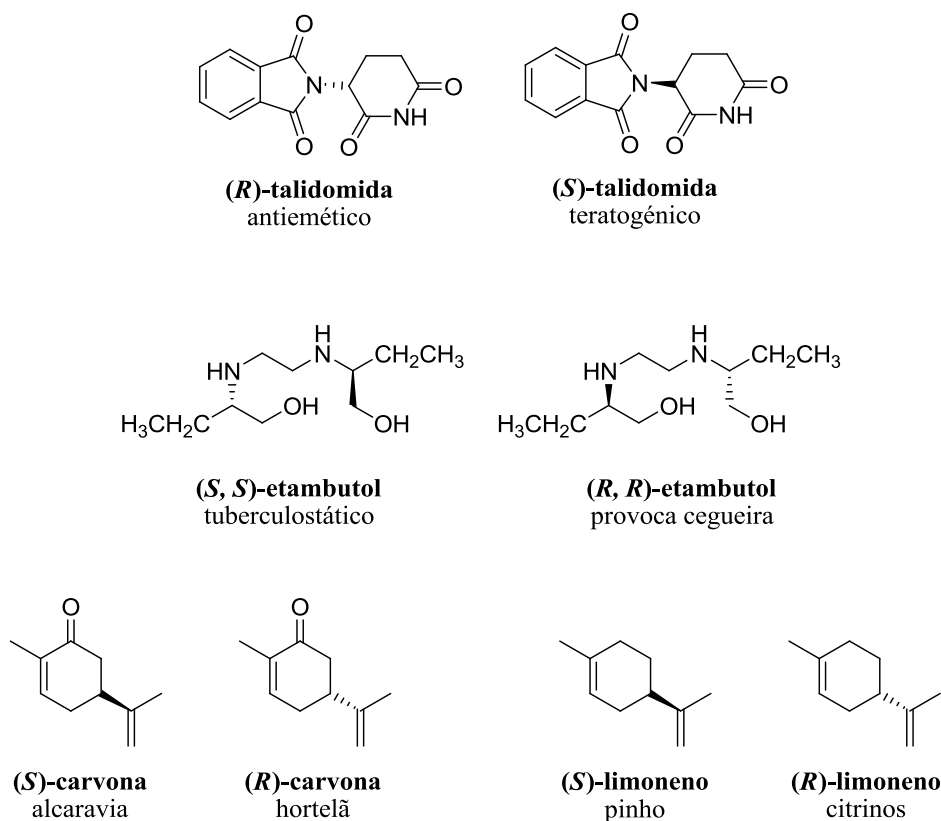


Figura 1 – Estrutura dos enantiómeros de talidomida, etambutol, carvona e limoneno.

1.2 Síntese de 1,2-diacetais a partir do ácido tartárico

Os 1,2-diacetais (Figura 2) são conhecidos na literatura desde 1938, no entanto a sua aplicação específica em química orgânica só começou a ser explorada na década de 80. A preparação e o uso deste tipo de compostos tornou-se um tópico muito relevante em síntese assimétrica, sendo eles uma alternativa para a protecção selectiva de dióis e para o controlo da reactividade.^[5]

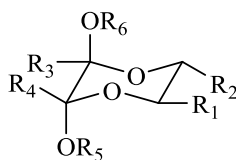


Figura 2 – Estrutura geral dos 1,2-diacetais.

Devido às excelentes capacidades deste tipo de compostos vários grupos desenvolveram métodos de preparação de diferentes 1,2-diacetais. Em 1995, Berens^[6] reportou que o (R, R)-dietil tartarato reage com monoacetais derivados da butan-2,3-diona (Figura 3). Em 1999, Maycock^[7] preparou butan-2,3-diacetal (BDA) pela reacção

do (L)-(+)-ácido tartárico com o 2,2,3,3-tetrametoxibutano (TMB) (Figura 3). Mais tarde, em 2001, também Ley^[5] estudou derivados destes compostos, sintetizando vários derivados dos 1,2-diacetais.

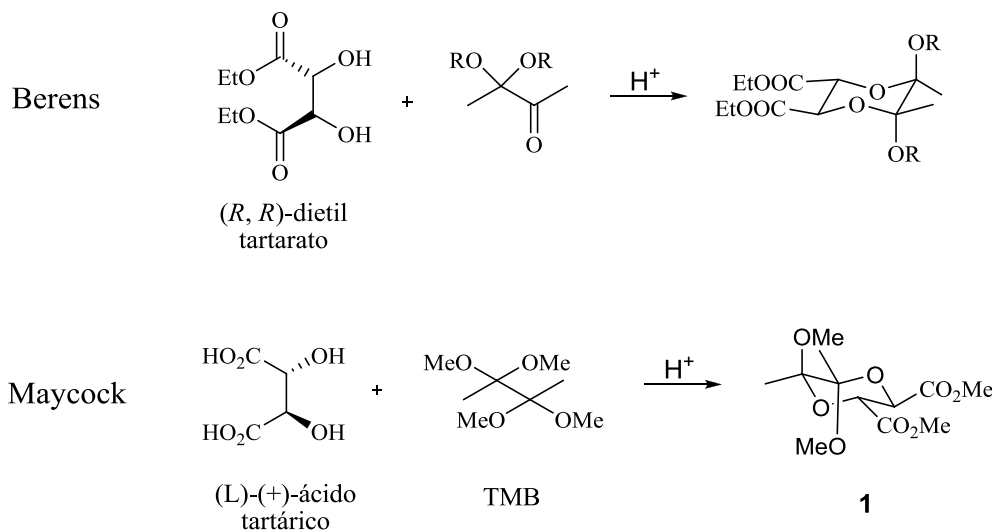


Figura 3 – 1,2-diacetais sintetizados por Berens e Maycock.

No trabalho apresentado a utilização de 1,2-diacetais vai ser fundamental, uma vez que origina uma estrutura rígida (**1**, na figura 3), que é controlada por um duplo efeito anomérico, tornando-se num substrato muito útil para várias transformações estereoselectivas, nomeadamente na síntese assimétrica de produtos naturais.^[7]

O ácido tartárico é um produto natural muito abundante em ambas as formas enantioméricas, sendo o isómero (L)-ácido tartárico ligeiramente mais abundante que o (D)-ácido tartárico.^[8]

Desde há muitos anos que o ácido tartárico é usado em síntese orgânica embora com diferentes fins. É um esqueleto quiral muito útil para a síntese assimétrica de outros produtos naturais e alguns derivados dos mesmos, para a síntese de ligandos para catálise assimétrica e ainda na síntese de complexos de inclusão de moléculas hospedeiras.^[7]

Em 1981, Seebach e Naef^[9] mostraram que o (2*R*, 3*R*)-O-isopropilideno-L-tartarato de dimetilo pode ser desprotonado com sucesso na presença de LDA (Figura 4), formando um enolato como o lítio muito estável, que quando submetido a condições electrofílicas origina produtos de alquilação e hidroxialquilação com bons rendimentos. Anos mais tarde, em 1997, Evans e seus colaboradores^[8] mostraram que um derivado do di-terc-butil tartarato (Figura 4) na presença de vários aldeídos quirais e cetonas

activadas sofre reacções aldólicas do tipo Mukaiyama com elevada diastereoselectividade. Em 1999, Maycock e seus colaboradores ^[7] estudaram a capacidade do 1,2-diacetal (composto **1**, Figura 4) formar enolatos e dienolatos de lítio, obtendo-se um novo 1,2-diacetal dioxolano (composto **3**, Figura 4).

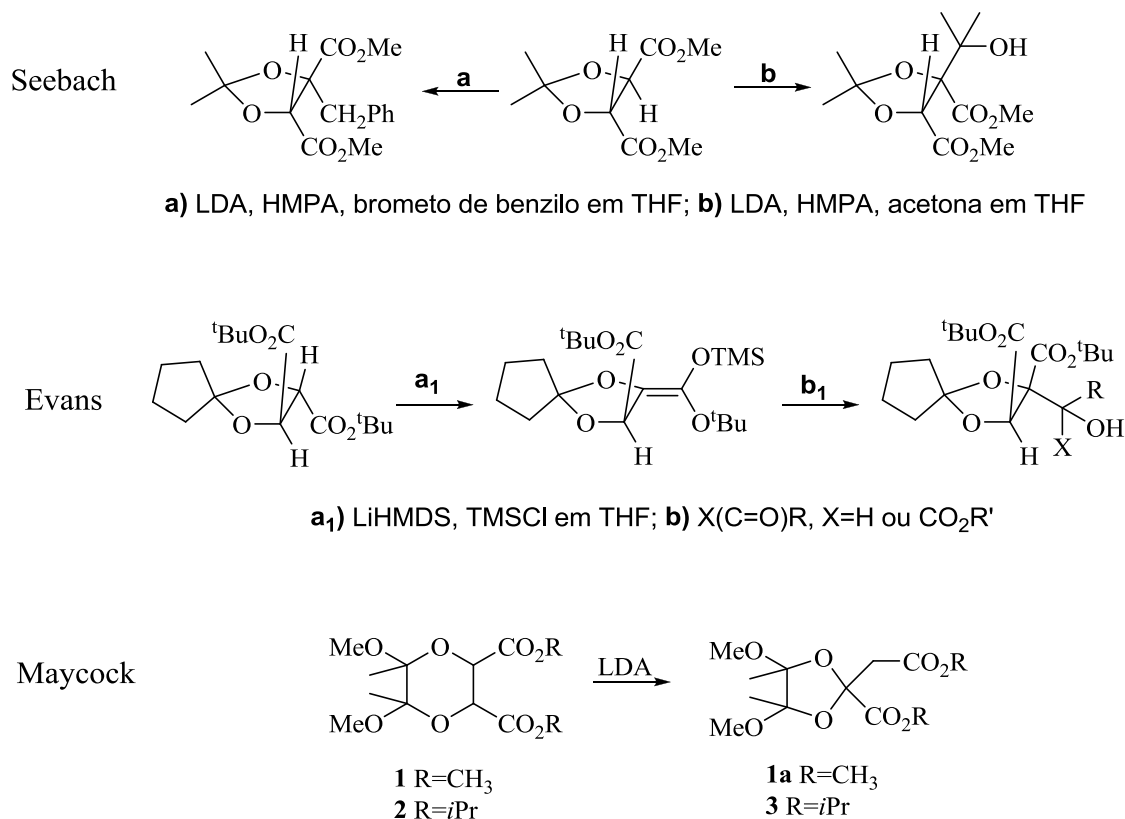


Figura 4 – Reacções com derivados do ácido tartárico.

1.3 Síntese de Produtos Naturais

A síntese estereoselectiva de produtos naturais é um dos grandes interesses em química orgânica nos dias de hoje.

Para a realização deste trabalho define-se como principais objectivos a síntese assimétrica de alguns produtos naturais e seus derivados usando o ácido tartárico como molécula de partida que, como referido anteriormente é também ele um produto natural muito abundante. O dioxano **1** (Figura 4) obtido da reacção do ácido tartárico com o TMB é muito importante no desenvolvimento deste trabalho uma vez que este é um bom candidato a reacções aldólicas estereoselectivas porque apresenta uma estrutura rígida que pode aumentar a diastereoselectividade pretendida nas reacções. ^[10] Propõe-se a síntese de três produtos naturais distintos, a (-)-canadensolida, o (+)-ácido piscídico

e o ácido fuquinólico (um derivado do ácido piscídico) e/ou alguns derivados e análogos dos mesmos (Figura 5).

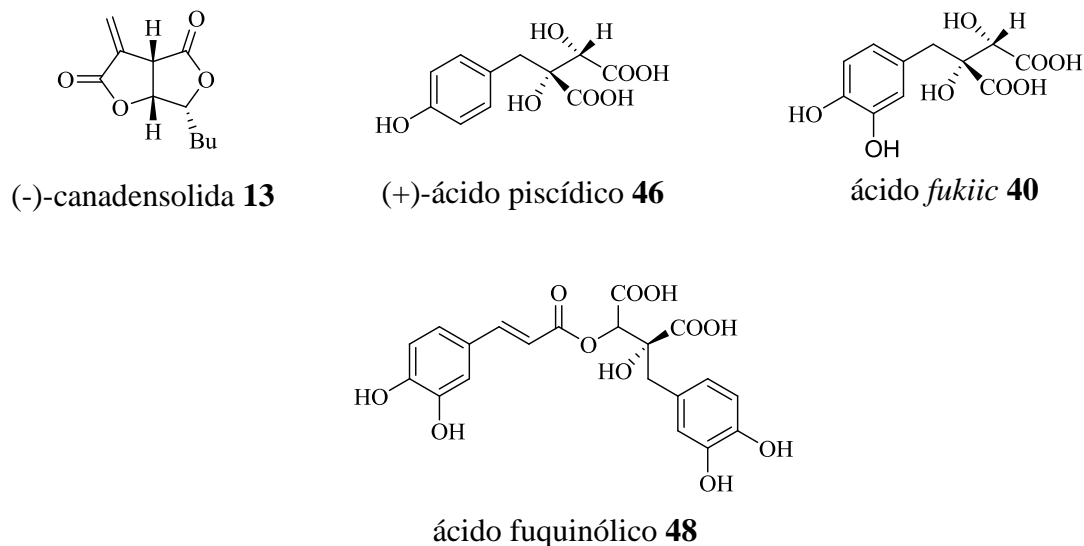


Figura 5 – Estrutura dos produtos naturais que se pretendem sintetizar.

1.3.1 (-)-Canadensolida (13)

Da família das di-γ-bilactonas existem vários produtos naturais com actividade biológica importante, entre elas está a (-)-canadensolida, isolada pela primeira vez em 1968 por McCorkindale, que é um metabolito produzido pela *Penicillium canadense*, e mostra actividade contra a germinação de vários tipos de fungos, nomeadamente contra o *Botrytis alii*.^[11] Desde a sua descoberta várias estratégias de síntese foram desenvolvidas e reportadas^[12-15]. Muitas das vias de síntese reportadas usam como compostos de partida carbohidratos, a glucose^[13], a arabinose^[14] e glicais^[15], já que estes são muito úteis na síntese assimétrica de produtos naturais. Como referido anteriormente, também os 1,2-diacetais foram introduzidos na síntese orgânica como compostos importantes na síntese assimétrica de produtos naturais, desta forma, um dos objectivos que se propõe para a realização deste trabalho é a síntese da (-)-canadensolida a partir do dioxolano **3**, também este derivado do ácido tartárico.

1.3.2 (+)-ácido piscídico (46), ácido *fukiic* (40) e ácido fuquinólico (48)

O (+)-ácido piscídico, o ácido *fukiic* e o ácido fuquinólico estão presentes, entre outras, em extractos de plantas do género *Cimicifuga*. *Cimicifugae Rhizoma* é usado na

medicina tradicional chinesa e japonesa como antipirético, analgésico e como agente na cicatrização de feridas. Foram identificados e isolados vários constituintes desta espécie, entre eles o ácido *fukiic* e alguns derivados do mesmo, como por exemplo o ácido fuquinólico, que possuem várias propriedades biológicas, entre elas: relaxante muscular, inibição da germinação e estrogénico.^[16] O ácido piscídico foi também identificado como um dos constituintes dos extractos hipnóticos e narcóticos da *Piscidia erythrina* L e, além disso, existem soluções comerciais para a redução dos sintomas da menopausa que são baseados em extractos secos do rizoma da *Cimicifuga racemosa* que contém ésteres do ácido piscídico (**31**) e do ácido *fukiic*.^[17]

Para a realização deste trabalho propõe-se então a síntese do ácido piscídico e alguns derivados do mesmo, como é o caso do éster do ácido piscídico, a síntese do ácido *fukiic* e ainda a síntese de um análogo do ácido fuquinólico, usando como compostos de partida para as sínteses propostas os 1,2-diacetais derivados do ácido tartárico.

CAPÍTULO 2

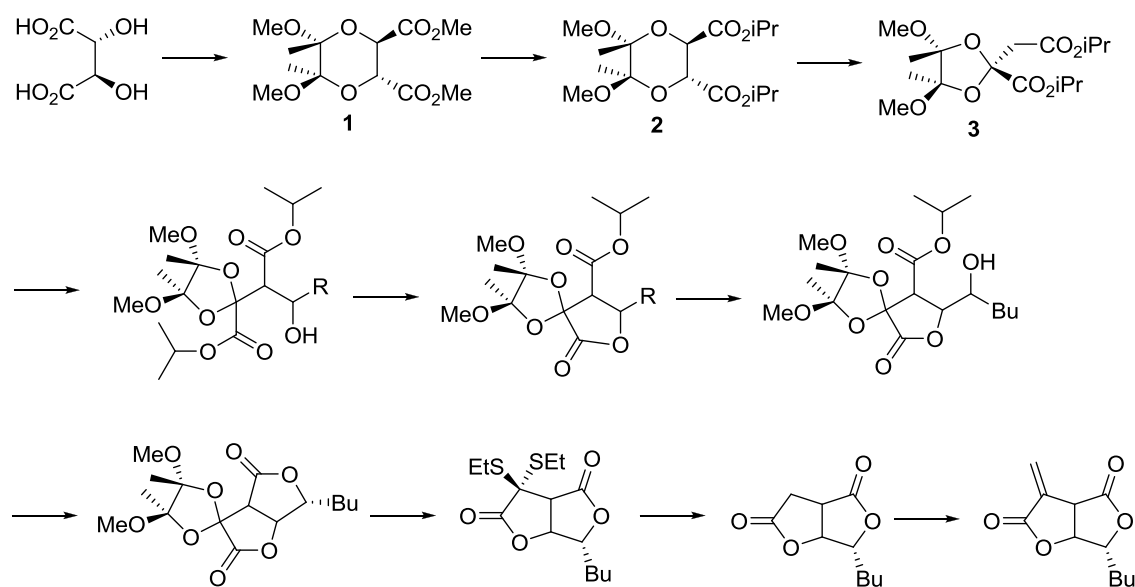
APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

2. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

O objectivo deste trabalho passa por provar que os 1,2-diacetais formados a partir do ácido tartárico podem ser submetidos a reacções aldólicas ou alquilações de forma estereoselectiva, sendo para tal fundamental a sua capacidade de retenção de memória quiral nos carbonos 2 e 3 do dioxano **1** e nos correspondentes carbonos do dioxolano **3**. Os produtos obtidos destas reacções podem ser usados em sínteses eficientes de vários produtos naturais, que podem ter um boa actividade antifúngica e antioxidante, como é o exemplo do ácido piscídico, o ácido fuquinólico, o ácido *fukiic*, a canadensolida, e alguns derivados dos mesmos.

2.1 Síntese de derivados do dioxolano

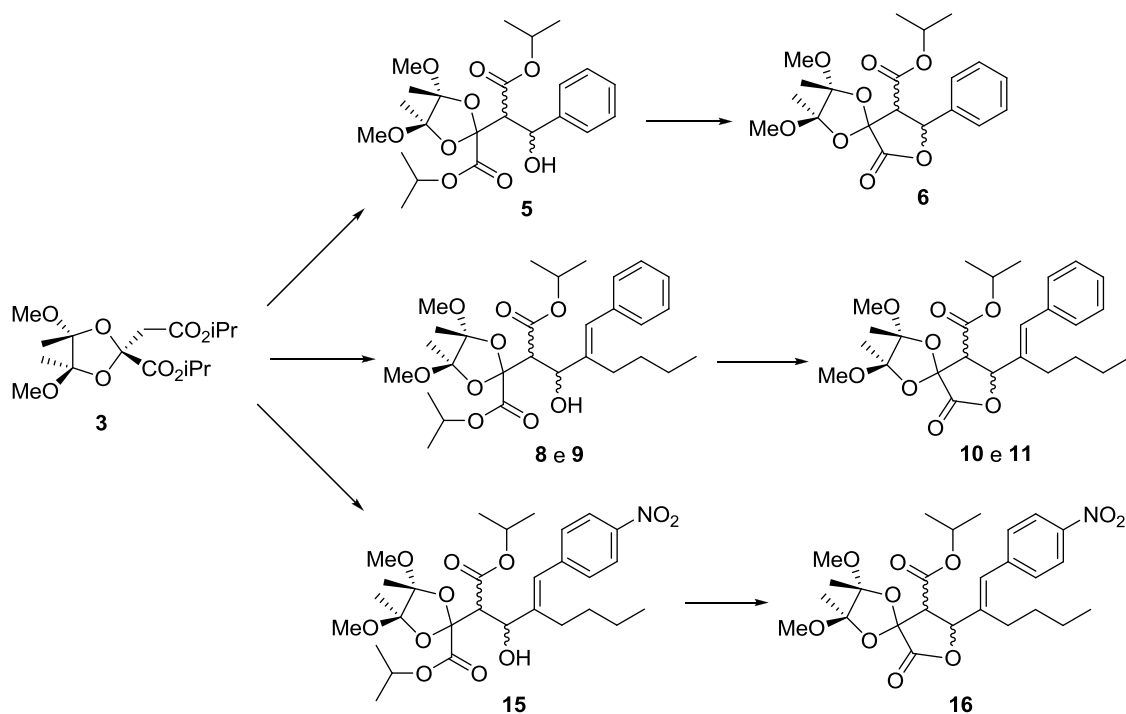
A síntese enantioselectiva da (-)-canadensolida, metabolito com propriedades antifúngicas produzido pelo *Penicillium canadense* ^[11], era um dos objectivos propostos. Uma vez que a maioria das vias sintéticas existentes na literatura utilizam açúcares como materiais de partida desenhou-se uma via sintética baseada no uso dos 1,2-diacetais desenvolvidos a partir do ácido tartárico. No esquema abaixo apresenta-se a proposta de síntese elaborada.


$$R = \text{Ph}, \text{C}(\text{CHPh})\text{Bu}, \text{C}(\text{CHPh}(\text{NO}_2))\text{Bu}$$

Esquema 1 – Via sintética seguida com o objetivo de se obter a (-)-canadensolida.

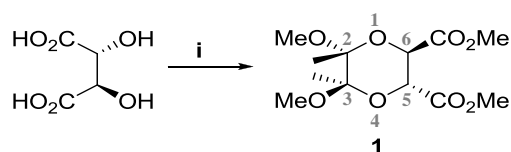
Até à síntese do dioxolano **3** seguiu-se os procedimentos descritos ^[1] e, a partir do passo 4 testaram-se três substituintes diferentes, começando com o benzaldeído, o (2E)-2-(fenilmetilideno)hexanal (**7**) e, de forma a tentar obter produtos sólidos inseriu-se um grupo nitro (NO₂) na posição 4 do anel aromático do composto **7**, originando o aldeído **14**.

No esquema 2 encontram-se resumidos os compostos obtidos com os vários substituintes.



Esquema 2 – Compostos obtidos partindo dos diferentes aldeídos.

2.1.1 Síntese do dioxano **1**



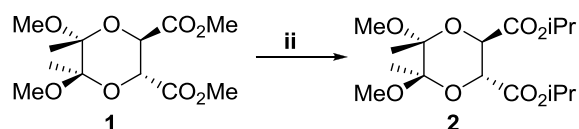
Esquema 3 – Síntese do dioxano **1** com i) TMB, trimetilortoformato, ácido canforsulfônico em MeOH, Δ , 12h, 64 %.

A síntese do dioxano **1** consiste na formação do diacetal do (L)-ácido tartárico usando o 2,2,3,3-tetrametoxibutano (TMB), o trimetilortoformato e o ácido canforsulfônico. O trimetilortoformato está presente para remover a água do sistema reaccional, uma vez que na presença desta a reacção é reversível, o ácido

canforsulfónico é usado como agente catalisador e usou-se metanol seco como solvente. O TMB é particularmente usado como grupo protector de dióis vicinais. Este composto é muito importante porque, devido à sua capacidade de retenção de memória quiral nos centros estereogénicos 2 e 3, a partir dele é possível obter vários compostos que servem de base para a síntese assimétrica de vários produtos naturais.^[7] A estereoquímica nos carbonos 2 e 3 é mantida ao longo das reacções e é dependente do composto inicial, ou seja, se o inicial for o D-ácido tartárico esses dois centros quirais têm configuração *S*, se for o L-ácido tartárico têm configuração *R*. Configurações estas que se mantêm ao longo das reacções a que este composto é sujeito, o que permite um elevado controlo estereoquímico nos restantes centros estereogénicos da molécula.

Através da análise do espectro de ¹H-RMN confirmou-se que se tinha obtido o produto desejado, com um rendimento de 64 %, e um $\alpha_D^{20} = -179.5$ (c 1.00, CHCl₃).

2.1.2 Síntese do éster diisopropílico 2

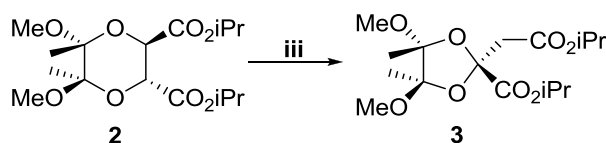


Esquema 4 – Transesterificação de **1** com **ii**) *i*PrOH, Ti(*i*OPr)₄, Δ, 12h, 88 %.

A síntese do éster diisopropílico **2** consiste numa transesterificação do dioxano **1**, para tal, este é colocado em isopropanol, que para além de ser um dos reagentes da reacção serve também como solvente da mesma e é adicionado Ti(*i*OPr)₄ como catalisador, sob refluxo. Esta transesterificação é importante na medida em que nas reacções seguintes o éster metílico poderia ser hidrolisado a ácido enquanto que o éster isopropílico é um grupo estável. Os rendimentos obtidos para esta síntese são elevados, variando sempre entre os 80 e os 88 %. A reacção dá-se pelo mecanismo de transesterificação em meio ácido.

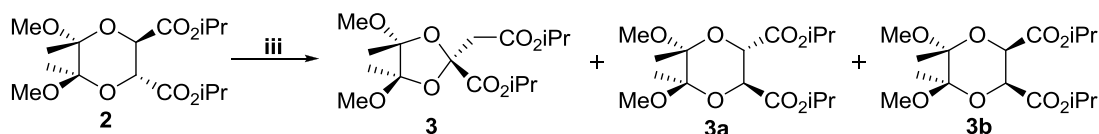
Através da análise do espectro de ¹H-RMN confirmou-se que se tinha obtido o produto desejado, com um rendimento de 88 % e um $[\alpha]_D^{20} = -139.6$ (c 1.00, CHCl₃).

2.1.3 Síntese do dioxolano 3



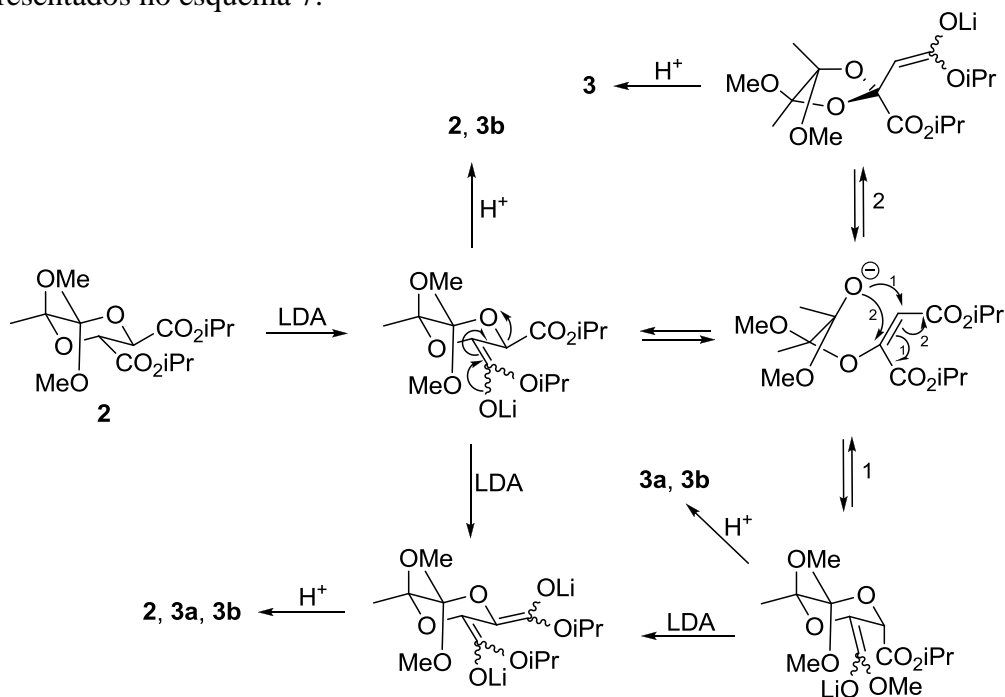
Esquema 5 – Contracção do anel do éster diisopropílico **2** com **iii)** LDA, THF, -78 °C, 64 %.

Colocou-se o éster diisopropílico **2** em THF seco e adicionou-se este a uma solução de LDA de forma a obter-se o dioxolano **3**. O problema encontrado foram os baixos rendimentos obtidos, nunca superiores a 64 %, factor que se mostrou independente da escala. O que pode ser justificado pela formação de dois produtos secundários durante a reacção, como é mostrado no esquema abaixo apresentado.



Esquema 6 – Formação do composto **3** e produtos secundários obtidos na mesma reacção.

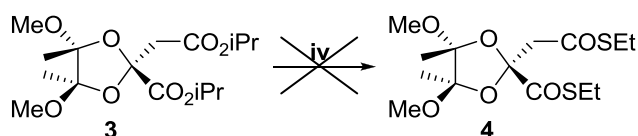
O mecanismo para esta reacção foi proposto (esquema 8) por Maycock e seus colaboradores ^[7] e consiste na formação de um intermediário do éster diisopropílico **2** com o lítio do LDA, que através de rearranjos e em meio ácido origina os três produtos apresentados no esquema 7.



Esquema 7 – Mecanismo proposto por Maycock ^[7] e seus colaboradores para a síntese do dioxolano **3**.

Através da análise do espectro de ^1H -RMN confirmou-se que se tinha obtido o produto desejado, com um rendimento de 64 % e um $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -107.5$ (c 1.00, CHCl_3).

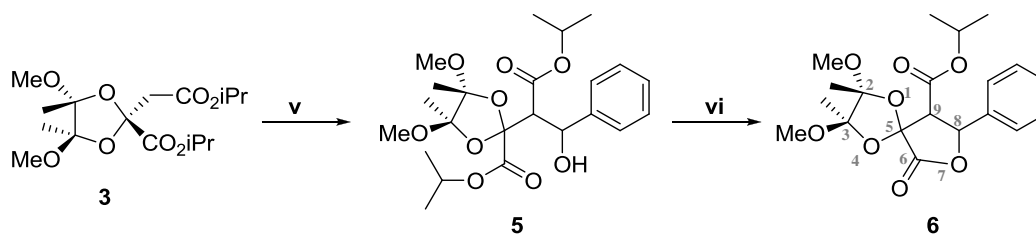
2.1.4 Tentativa de síntese do dioxolano bis-tioéster 4



Esquema 8 – Transesterificação do dioxolano **3** com **iv)** EtSH, AlEt_3 , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C/t.a.}$, *overnight*.

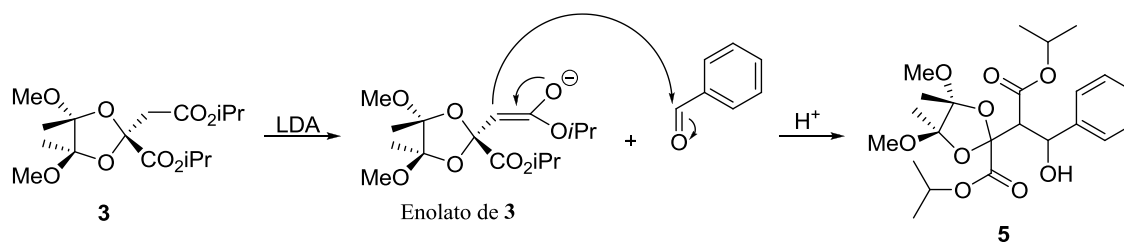
Lou ^[4], estudou reacções aldólicas do dioxolano **4** com aldeídos e obtinha produtos com elevada estereoselectividade. Fazendo as mesmas reacções aldólicas com os dois dioxolanos **3** e **4** comprovou-se que a estereoquímica obtida era dependente do grupo éster presente. ^[1, 4] Tentou-se então a síntese do dioxolano **4**, para tal preparou-se o tiolato de alumínio *in situ* a partir do trietilalumínio e do etanotiol em diclorometano seco e adicionou-se o dioxolano **3**. Através da análise do espectro de ^1H -RMN comprovou-se que não se tinha obtido o produto desejado.

2.1.5 Síntese do álcool 5 e da lactona 6



Esquema 9 – Síntese do álcool **5** e da lactona **6** com **v)** LDA, benzaldeído, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 31 % e com **vi)** $\text{Ti}(\text{iOPr})_4$, THF, Δ , 4h, 29 %.

Colocou-se o dioxolano **3** numa solução de LDA, em THF, a baixas temperaturas, e adicionou-se o benzaldeído, de forma a obter o álcool **5**. A primeira reacção dá-se pelo mecanismo de adição aldólica, como apresentado no esquema 10. Na presença do LDA forma-se o enolato do composto **3** que, por sua vez, irá reagir com o carbonilo do aldeído. De seguida, por captação de um protão do meio, forma-se o álcool **5**.



Esquema 10 – Mecanismo de adição aldólicas para formação do álcool **5**.

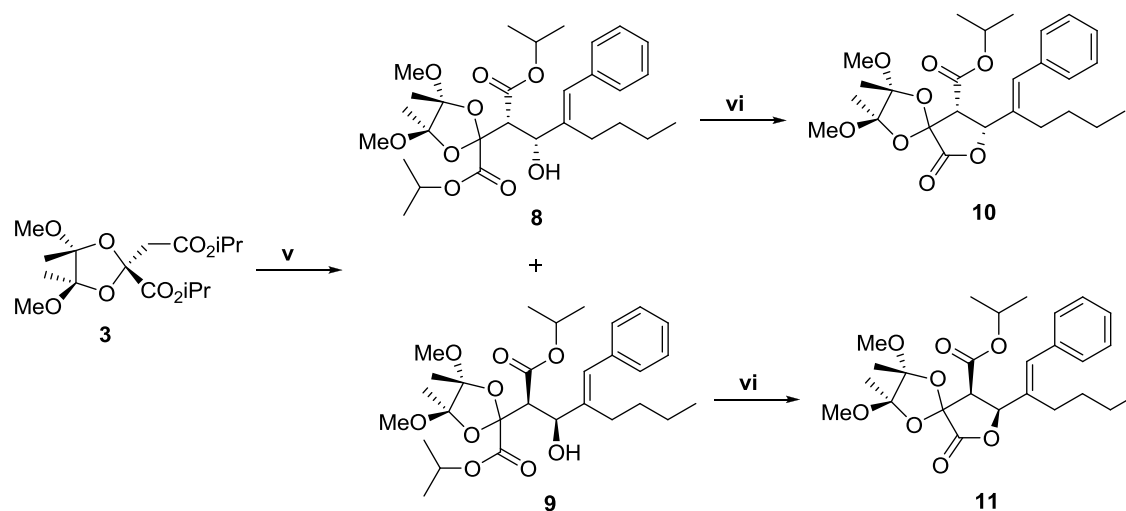
Os rendimentos para este passo não são muito elevados porque observou-se a formação de produtos secundários no decorrer da reacção e a purificação da mistura reaccional torna-se complicada na medida em que o produto é bastante polar. Para além disso, foi possível concluir, através da análise do espectro de ¹H-RMN a presença de álcool benzílico, proveniente do benzaldeído, o que poderá baixar o rendimento da reacção.

Dada a complexidade dos espectros de ¹H e ¹³C-RMN (Anexo A) seguiu-se para a reacção seguinte, sendo depois feita a caracterização detalhada do composto.

Para a síntese da lactona **6** colocou-se o álcool **5** em THF e adicionou-se uma quantidade catalítica de Ti(*i*OPr)₄, sob refluxo. Esta reacção é normalmente realizada com bons rendimentos, no entanto, como referido anteriormente, verificou-se a presença de álcool benzílico. Não foi possível remover na totalidade o álcool benzílico antes de seguir para a reacção de formação da lactona **6**, pelo que, também nesta se obtiveram mais produtos secundários do que seria de esperar, baixando o rendimento da reacção.

Após purificação, através da análise dos espectros de ¹H e ¹³C-RMN (Anexo B) confirmou-se que se tinha obtido o produto desejado puro, com um rendimento de 29 %.

2.1.6 Síntese dos álcoois **8** e **9** e das lactonas **10** e **11**



Esquema 11 – Síntese dos álcoois **8** (53 %) e **9** (25 %) e das lactonas **10** (79 %) e **11** (75 %) com **v**) LDA, aldeído **7**, THF, -78 °C e com **vi**) Ti(*i*OPr)₄, THF, Δ, 4h.

Usando o aldeído **7** realizou-se o procedimento descrito para a reacção do ponto 2.1.5. Colocou-se o dioxolano **3** numa solução de LDA, em THF, a baixas temperaturas, e adicionou-se o aldeído **7**. Na purificação da mistura reaccional foi possível isolar os dois diastereoisómeros formados, os álcoois **8** e **9**. Através dos espectros de ¹H-RMN não foi possível certificarmo-nos qual a configuração de cada um dos isómeros obtidos.

De modo a determinar a configuração de cada um dos diastereoisómeros, colocou-se os álcoois **8** e **9** em THF e adicionou-se uma quantidade catalítica de Ti(*i*OPr)₄, sob refluxo, de forma a obter os produtos sob a forma de lactona, **10** e **11**. Através da análise dos espectros de ¹H e ¹³C-RMN confirmou-se que a lactonização ocorreu com sucesso obtendo-se as lactonas **10** e **11** desejadas (Anexos C e D, respectivamente).

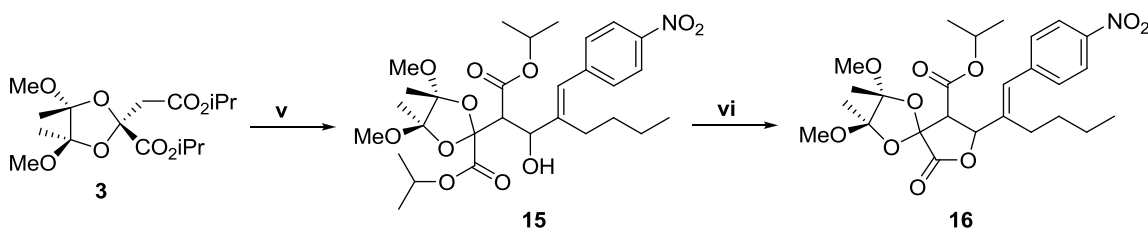
Em ambos os espectros de ¹H-RMN é visível a δ 6.73 ppm um singuleto correspondente ao protão da dupla ligação do alceno, a δ 5.23 ppm um dubleto, que integra para um protão correspondente ao H-8, a δ 5.00 ppm um septeto que integra para um protão, correspondente ao CH do grupo isopropilo, a δ 3.36 ppm um dubleto, que integra para um protão, correspondente ao H-9 e dois dubletos a δ 1.17 e 1.13 ppm, que integram para três protões cada, correspondentes aos CH₃ do grupo isopropilo. Para além destes sinais estão presentes quatro singuletos a δ 3.50, 3.40, 1.50 e 1.44 ppm, que integram para três protões, correspondentes aos metilos dos grupos metóxido e metilos das posições 2 e 3 do dioxolano. E ainda dois multipletos a δ 2.55 e 2.04 ppm, que integram para um protão cada, correspondente ao primeiro CH₂ do grupo butilo, dois

multipletos a δ 1.44 e 1.32 ppm que integram para dois prótons cada, correspondentes aos dois CH_2 do grupo butilo e, por fim, um tripleto a δ 0.87 ppm, que integra para três prótons, correspondentes ao CH_3 do grupo butilo.

Uma vez que os espectros dos dois diastereoisómeros são muito semelhantes não era possível determinar a configuração de cada um. Para tal determinou-se o valor de rotação específica de ambos e comparou-se os valores obtidos com os existentes ^[1]. Para a lactona **10** (proveniente do álcool maioritário **8**) obteve-se um $[\alpha]_D^{20}$ -163,6 (c 1.00, CHCl_3) e o valor da literatura é $[\alpha]_D^{20}$ -142,9 (c 1.00, CHCl_3) ^[1] e, para a lactona **11** (proveniente do álcool minoritário **9**) obteve-se um $[\alpha]_D^{20}$ -84,9 (c 1.32, CHCl_3) e o valor da literatura é $[\alpha]_D^{20}$ -76,2 (c 1.00, CHCl_3). ^[1] A diferença de valores observada para a lactona **11** pode ser justificada pela diferença das concentrações. Desta forma concluiu-se que o produto maioritário era o que tinha configuração *R* nos centros estereogénicos 8 e 9, sendo este o composto necessário para continuar a síntese da (-)-canadensolida com a configuração correcta.

2.1.7 Síntese do álcool **15** e da lactona **16**

O aldeído **7** é obtido na forma de um líquido amarelo e é um composto bastante instável que se degrada com muita facilidade e os álcoois que origina são obtidos como resíduos viscosos. De forma a tentar obter produtos sólidos introduziu-se um grupo NO_2 na posição 4 do anel aromático do aldeído, obtendo-se o aldeído **14**, um sólido amarelo.



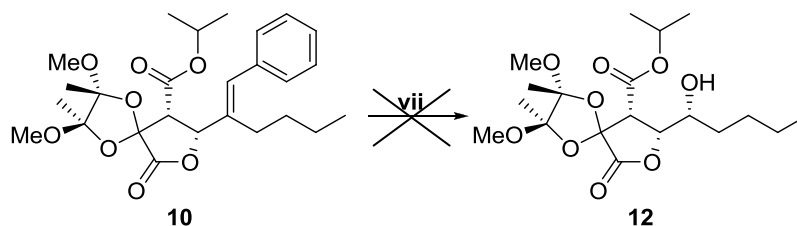
Esquema 12 – Síntese do álcool **15** e da lactona **16** com v) LDA, aldeído **14**, THF, -78 °C, 31 % e com vi) $\text{Ti}(i\text{OPr})_4$, THF, Δ , 4h, 65 %.

Para a síntese do álcool **15** usou-se a mesma estratégia que para os compostos anteriormente descritos, colocando-se o dioxolano **3** numa solução de LDA, em THF, a baixas temperaturas, e adicionou-se o aldeído **14**. Repetindo-se a reacção com o aldeído mais estável esperava-se rendimentos mais elevados, no entanto, tal como nas reacções apresentadas anteriormente, formaram-se muitos produtos secundários no decorrer da reacção. Devido à difícil caracterização do álcool **14** através dos espectros de ^1H e ^{13}C -

RMN (Anexo E) seguiu-se para o passo seguinte. Procedeu-se à lactonização do álcool **14**.

Através da análise dos espectros de ^1H e ^{13}C -RMN (Anexo F) confirmou-se que se tinha obtido a lactona desejada, **15**, com um rendimento de 65 %.

2.1.8 Tentativa de síntese do álcool **12**



Esquema 13 – Tentativa de síntese do álcool **12** com **vii**) O_3 , NaBH_4 , MeOH , $-78\text{ }^\circ\text{C}$ /t.a., ~20min.

O sucesso desta reacção de ozonólise seguida de redução teria sido fundamental para a síntese do produto natural pretendido, a (-)-canadensolida, no entanto não se obteve o produto desejado.

Fez-se passar ozono por uma solução da lactona **10** em metanol seco, a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, de forma a obter o ozonídeo que seria de seguida reduzido, usando-se NaBH_4 . Pela análise dos espectros de ^1H e ^{13}C -RMN concluiu-se que não se obteve o produto desejado. No espectro de ^{13}C -RMN apenas se observa um sinal correspondente a um grupo carbonilo, em vez dos dois que se deveriam observar. Pensa-se que, após a reacção de ozonólise, aquando da adição do agente redutor o anel de cinco membros da lactona sofreu hidrólise, obtendo-se um álcool em vez de um carbonilo.

Uma vez que esta reacção não foi realizada com sucesso não foi possível atingir o objetivo proposto no início deste capítulo, a síntese da (-)-canadensolida, pelo que se abandonou esta via sintética.

2.2 Síntese de derivados do dioxano bis-tioéster (**17** e ent-**17**)

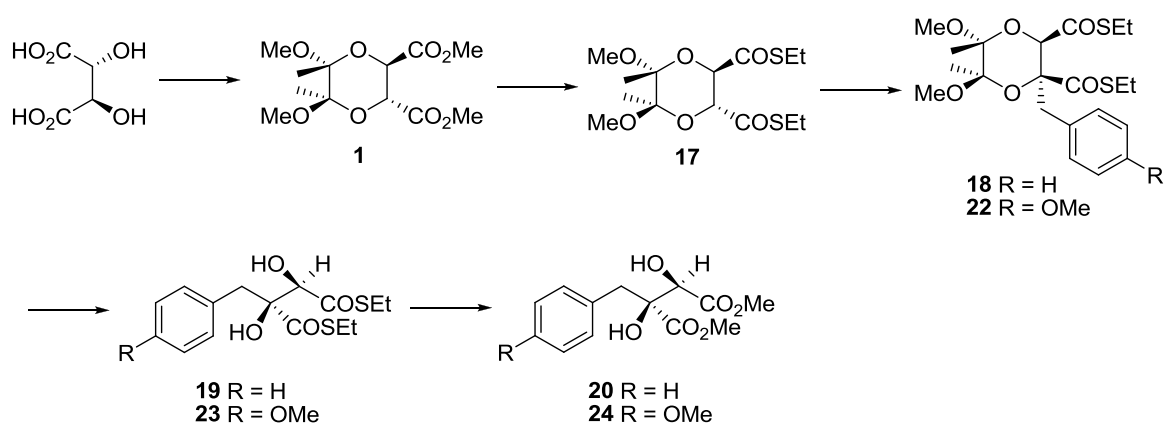
De modo a cumprir os objectivos propostos para a síntese do ácido piscídico e do ácido fuquinólico elaboraram-se várias vias de síntese, apresentadas nos esquemas 14 a 18. O interesse do estudo destas moléculas começa pela capacidade de retenção de memória quiral nos carbonos 2 e 3, que se mantém até à remoção do acetal no quarto

passo. No final podem obter-se produtos naturais e alguns análogos dos mesmos com actividade antioxidante.

Através da síntese do dioxano **1**, preparado rapidamente a partir do ácido tartárico, que tem uma estrutura rígida e estereoselectiva são permitidas reacções aldólicas e alquilações.^[17]

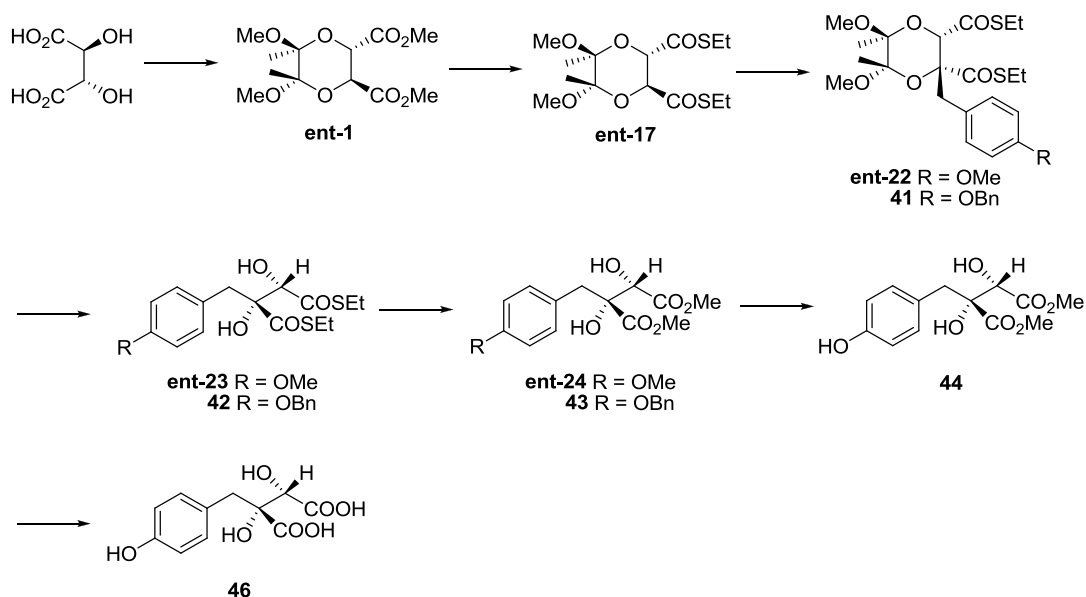
Nos esquemas 14 e 15 apresentam-se as vias de síntese usadas para se obter o ácido piscídico e alguns produtos derivados do mesmo. Tal como referido anteriormente, no ponto 2.1.1, a retenção da estereoquímica dos carbonos 2 e 3 é muito importante na síntese dos produtos pretendidos.

Partindo do L-ácido tartárico seguiram-se duas vias de sínteses distintas, apresentadas no esquema 14. Na primeira foi usado o brometo de benzilo como reagente de alquilação e na segunda o brometo **21**, com um substituinte metóxido em posição 4 do anel aromático.



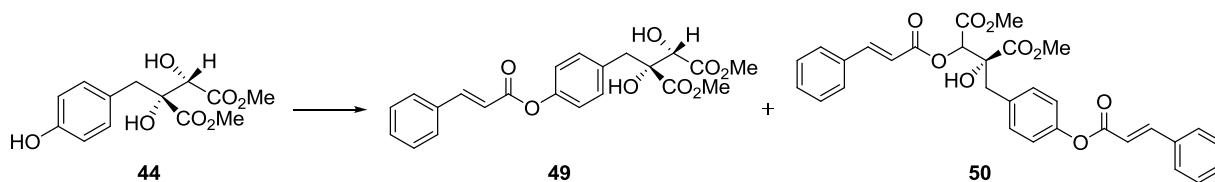
Esquema 14 – Via sintética seguida para a obtenção de derivados do ácido piscídico.

Para a obtenção do (+)-ácido piscídico é necessário partir do isómero menos abundante do ácido tartárico, o isómero D. Começou por se tentar a síntese usando o brometo **21**, no entanto, a difícil remoção do grupo metóxido da posição 4 do anel aromático, levou a que se experimenta-se outra via de síntese. Para tal, usou-se como halogeneto na reacção de alquilação do carbono 5, o brometo **32**, que tem um grupo hidroxilo na posição 4 do anel aromático protegido por um grupo benzilo, já que este é um grupo bastante estável e removido facilmente quando necessário, de forma a obter-se os produtos desejados. Esta via sintética mostrou ser eficaz e apresentou bons rendimentos.

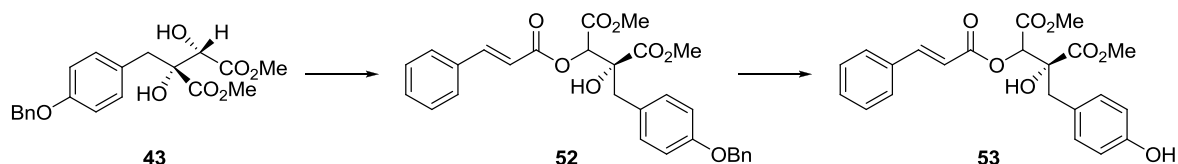


Esquema 15 – Via sintética seguida para a obtenção do (+)-ácido piscídico e derivados do mesmo.

Para além do (+)-ácido piscídico tentou sintetizar-se derivados do ácido fuquinólico. Tentou-se obter o análogo do ácido fuquinólico **52** através de duas vias sintéticas distintas, estando estas representadas nos esquemas 16 e 17. No esquema 16 partiu-se do produto que tem o álcool da posição 4 do anel aromático desprotegido, éster dimetílico **44**, e obteve-se com maior facilidade a adição no fenol do que no álcool primário do carbono 2. Assim, tentou-se fazer a síntese começando pelo composto com o hidroxilo da posição 4 do anel aromático protegido com o grupo benzilo, composto **43**, de forma a obrigar a substituição a ocorrer no álcool primário do carbono 2, esquema 17, o que se conseguiu com sucesso e que, sendo mais tarde otimizado, poderá obter-se com melhores rendimentos.

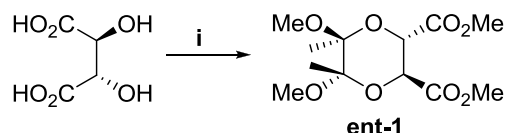


Esquema 16 – Via sintética seguida para a obtenção de um derivado do ácido fuquinólico.



Esquema 17 – Via sintética seguida para a obtenção de um derivado do ácido fuquinólico.

2.2.1 Síntese do éster dimetílico **ent-1**

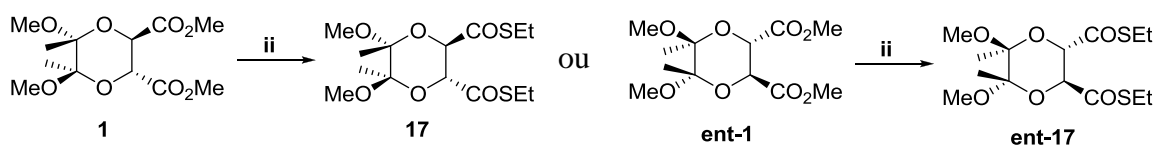


Esquema 18 – Síntese do dioxano **ent-1** com **i**) TMB, trimetilortoformato, ácido canforsulfônico em MeOH, Δ , 12h, 84%.

A síntese do éster dimetílico **ent-1**, tal como a síntese do composto **1** descrita anteriormente, consiste na formação do acetal usando o TMB, o trimetilortoformato, o ácido canforsulfônico usado como agente catalisador e metanol seco como solvente.

Através da análise do espectro de ^1H -RMN confirmou-se que se tinha obtido os produtos desejados.

2.2.2 Síntese dos dioxanos tioéster **17** e **ent-17**

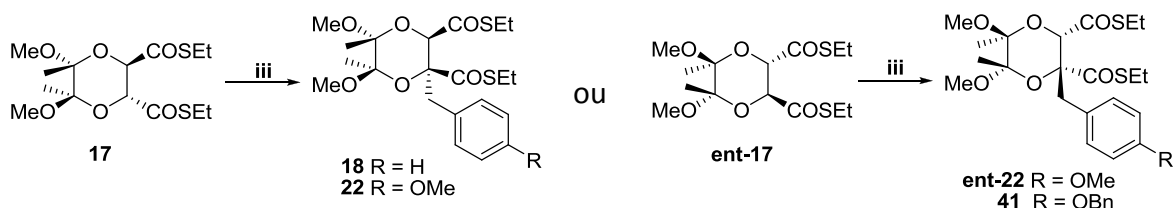


Esquema 19 – Transesterificação dos dioxanos **1** e **ent-1**, originando os dioxanos tioéster **17** (96 %) e **ent-17** (70 %) com **ii**) EtSH, AlEt_3 em CH_2Cl_2 , 0°C/t.a. , 2h.

Através de uma simples transesterificação dos compostos **1** e **ent-1**, fazendo a adição destes a uma solução de EtSH, na presença de um ácido de Lewis, AlEt_3 ou AlMe_3 e usando como solvente diclorometano seco, obtiveram-se os dioxanos tioéster **17** e **ent-17**, respectivamente. Como referido anteriormente, a reacção dá-se pelo mecanismo de transesterificação.

Através da análise do espectro de ^1H -RMN confirmou-se que se tinha obtido os produtos desejados.

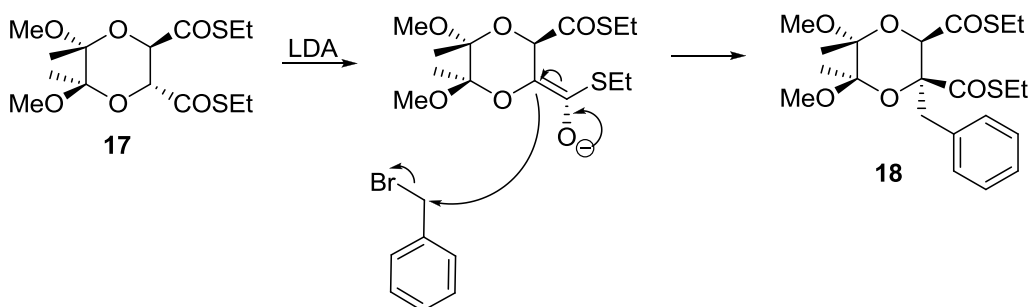
2.2.3 Síntese dos compostos alquilados 18, 22, ent-22 e 41



Esquema 20 – Reacções de alquilação dos dioxanos tioéster com **iii**) LDA, halogeneto, HMPA em THF.

Esta via de síntese foi testada com uma série de halogenetos, que estão resumidos na tabela 1. A reacção consiste em colocar os dioxanos **17** e **ent-17** em LDA e adicionar de seguida o halogeneto (1.5 equivalentes) e o HMPA em solução, usando THF como solvente. A reacção de alquilação dá-se por um mecanismo de adição S_N2 , como representado no esquema 21.

Para que a reacção seja conseguida com sucesso e se forme o produto desejado são fundamentais: o número de equivalentes de halogeneto usado e a presença do HMPA.



Esquema 21 – Mecanismo de adição S_N2 representado para a síntese do composto **18**.

A reacção com o halogeneto **21** encontra-se descrita ^[17], pelo que se seguiram as condições que tinham originado melhores rendimentos, fazendo alterações à temperatura a que decorre a reacção e ao tempo da mesma, encontrando-se os resultados resumidos na tabela 1.

A reacção com o brometo de benzilo foi feita com o derivado do isómero L, e deixou-se a reacção decorrer durante duas horas, deixando a temperatura subir dos -78 °C até aos 0 °C, no entanto, formaram-se vários produtos secundários, o que não permitiu um bom rendimento.

Na reacção com o brometo **21**, com ambos os isómeros, L e D, testaram-se vários tempos de reacção e algumas alterações na temperatura a que a mesma decorria.

Primeiro tentou-se com duas horas de reacção, deixando a temperatura subir dos -78 °C até aos 0 °C, mas não se obteve um bom rendimento, pelo que, ao repetir a reacção, nas mesmas condições verificou-se que havia degradação do produto à medida que se aumentava a temperatura e observava-se a formação de mais impurezas. Por esta razão, fez-se uma reacção de apenas 15 minutos, a -78 °C e observou-se de facto uma subida do rendimento para 43 % e uma menor quantidade de produtos secundários. O melhor rendimento obtido foi conseguido com uma hora de reacção, mantendo a temperatura a -78 °C, para ambos os isómeros.

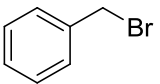
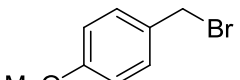
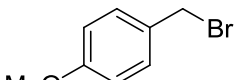
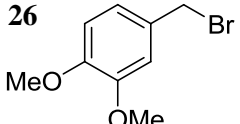
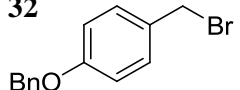
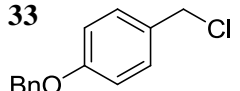
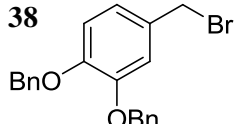
Na reacção com o brometo **38**, começou-se com duas horas de reacção, mas mantendo a temperatura a -78 °C uma vez que já se sabia que aumentando a temperatura da reacção aumentava a quantidade de impurezas. Por análise do espectro de ¹H-RMN concluiu-se que não havia inicial mas sim o enolato intermediário que não reagiu por completo, pelo que se tentou apenas uma hora de reacção, mantendo a temperatura a -78 °C e obteve-se um melhor rendimento.

Para além das reacções descritas anteriormente tentou-se ainda a reacção de alquilação com o brometo **26**, deixando decorrer duas horas de reacção a -78 °C e, por análise dos espectros de ¹H-RMN concluiu-se que não se formou o produto desejado e formaram-se muitas impurezas. Tentou-se ainda a reacção com o brometo **38**, com dois substituintes benzilo, mas também não se obteve o produto desejado.

Atendendo a que o cloro seria um substituinte mais estável que o bromo, sintetizou-se o cloreto **33**, e tentou-se a reacção de alquilação com o mesmo. Após 2 horas de reacção a -78 °C conseguiu-se isolar o produto pretendido mas com rendimentos mais baixos do que no caso do brometo e seria necessário mais tempo de reacção, já que sendo o reagente mais estável a reacção seria mais lenta.

Todos os halogenetos usados nas reacções foram sintetizados no laboratório de acordo com os protocolos descritos do capítulo 4, com exceção do brometo de benzilo.

Tabela 1 – Resumo das alquilações feitas para a via sintética apresentada e resultados obtidos.

Isómero do ácido tartárico	Halogeneto	Tempo de Reacção	Temp. de Reacção / °C	Produto / η (%)
L		2h	-78 a 0	18 (13) 18 (22)
L	21 	15 min	-78	22 (43)
		1h	-78	22 (61 a 72)
		2h	-78 a 0	22 (25 a 45)
D	MeO 	1h	-78	ent-22 (86)
L	26 	2h	-78	-----
D	32 	1h	-78	41 (50 a 86)
		2h	-78	41 (20)
		2h30	-78 a 0	41 (23)
D	33 	2h	-78	41 (32)
D	38 	1h30	-78	-----

Através da análise dos espectros de ^1H -RMN comprovou-se que se tinham obtido os produtos desejados. Na figura 6 encontra-se a sobreposição dos espectros de próton para os compostos **18**, **22** (semelhante ao **ent-22**) e **41**. Nos espectros de ^1H -RMN é fundamental para confirmar o sucesso da reacção, o aparecimento dos dois dubletos, a δ 3.30 e 3.20 ppm, que formam um sistema AB, integrando cada um para um próton correspondente, ao CH_2 benzílico. As principais diferenças observadas entre os espectros dos vários produtos encontram-se na zona dos aromáticos e entre os 3.5 e 5.5 ppm. Nesta zona, encontra-se um pico a δ 3.98 que integra para um próton, comum para todos os compostos, correspondente ao próton do carbono 2. No espectro A é o único pico visível nesta zona, no B encontra-se um pico a δ 3.33 que integra para 3 prótons, correspondente aos prótons do CH_3 do grupo metóxido. E, para o C encontra-se um pico a δ 5.05, que integra para 2 prótons, correspondentes ao CH_2 do grupo benzilo.

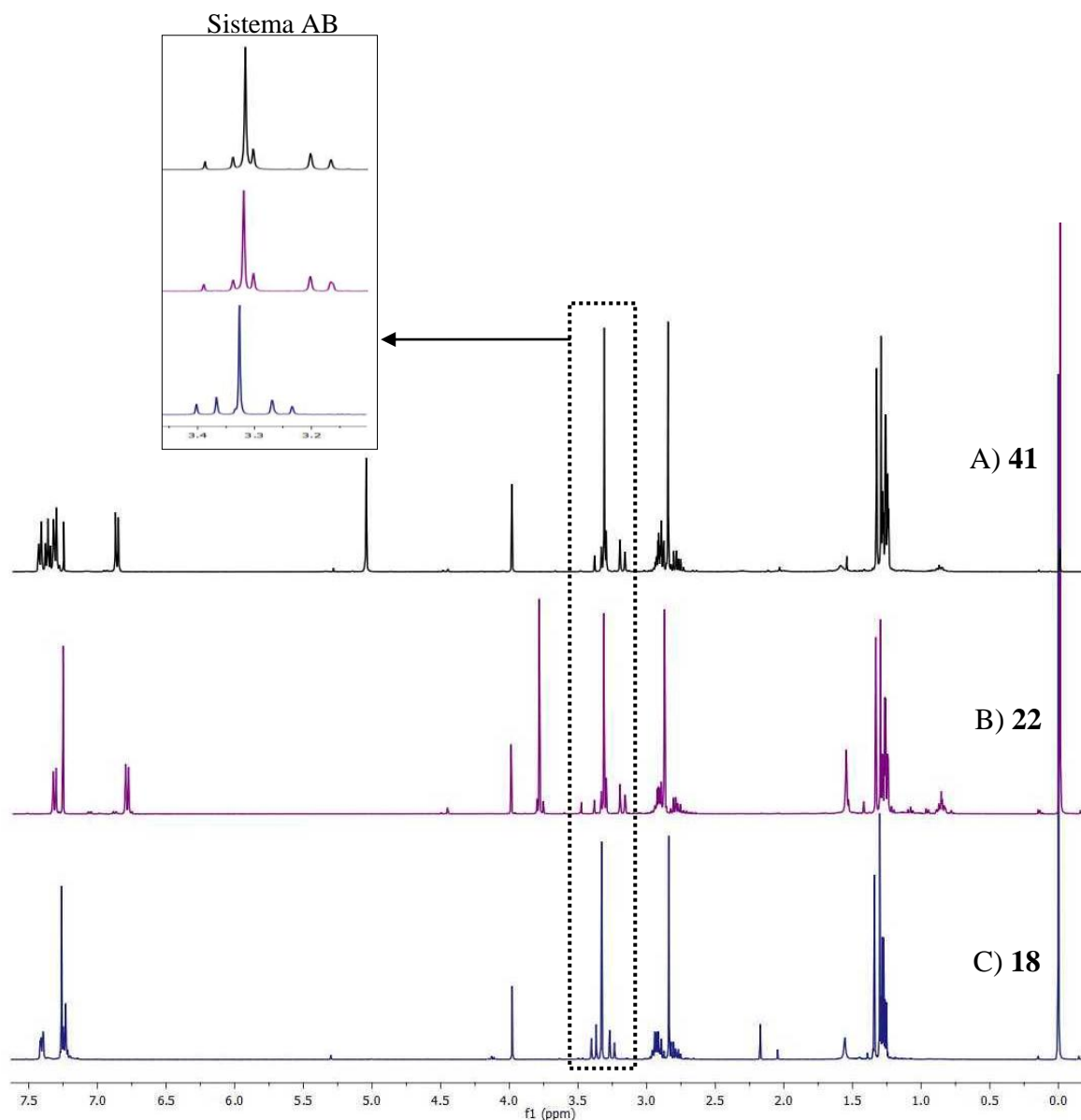
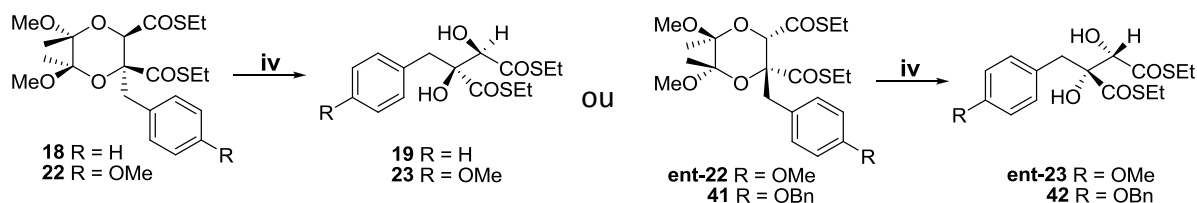


Figura 6 – Sobreposição dos espectros de ¹H-RMN obtidos para os compostos **18**, **22** e **41**.

Mediu-se ainda o valor de rotação específica para os novos compostos alquilados **18** e **41**, obtendo-se para o primeiro um $[\alpha]_D^{20} = -62.3$ (c 1.12, CH₂Cl₂) e para o segundo um $[\alpha]_D^{20} = +35.9$ (c 1.35, CH₂Cl₂).

2.2.4 Síntese dos bis-tioésteres **19**, **23**, **ent-23** e **42**

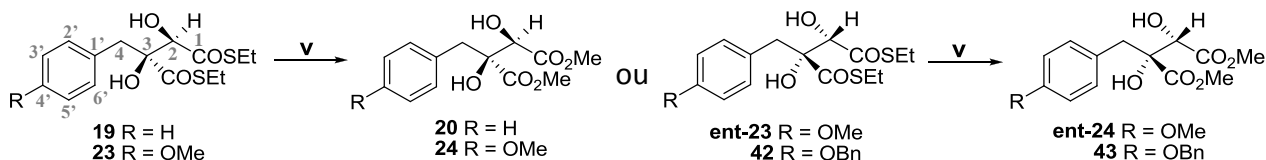


Esquema 22 – Síntese de **19** (89 %), **23** (67 %), **ent-23** (50 %) e **42** (92 %) com **iv**) TFA em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (7:1), Δ , ~3h.

O grupo acetal é bastante instável em meio ácido, pelo que é facilmente removido na presença de um ácido forte, sob aquecimento. Para a desproteção dos produtos da alquilação **18**, **22**, **ent-22** e **41**, que originaram, respectivamente os bis-tioésteres **19**, **23**, **ent-23** e **42**, bastou adicionar-lhes ácido trifluoroacético, usando diclorometano/água destilada como solventes da reacção.

Através da análise do espectro de ^1H -RMN concluiu-se que o produto sintetizado era o pretendido, os espectros obtidos encontram-se nos anexos G, I e J. Para o bis-tioéster **19** obteve-se um $[\alpha]_D^{20} = +15.0$ (c 1.05, CH_2Cl_2) e para o bis-tioéster **42** um $[\alpha]_D^{20} = -23.7$ (c 0.9, CH_2Cl_2).

2.2.5 Síntese dos ésteres dimetílicos **20**, **24**, **ent-24** e **43**

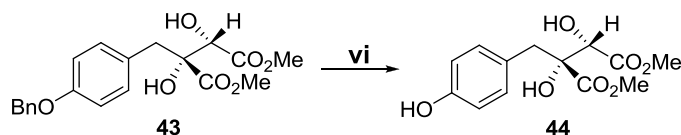


Esquema 23 – Transesterificação dos bis-tioésteres de forma a obter os ésteres dimetílicos **20** (81 %), **24** (77 %), **ent-24** (68 %) e **43** (88 %) com **v**) MeONa em MeOH, 0 °C, 20/30 min.

É preferível fazer a transesterificação no esquema acima apresentado após a remoção do acetal, já que anteriormente, tentando a transesterificação dos compostos **18**, **22**, **ent-22** e **41**, a reacção iria durar aproximadamente 12 horas.^[17] Fazendo a transesterificação dos bis-tioésteres **19**, **23**, **ent-23** e **42** com metóxido de sódio em metanol a reacção é muito rápida, decorrendo no máximo em 30 minutos, e obtêm-se bons rendimentos. A mistura reaccional foi mantida a 0 °C porque o MeONa é bastante reativo. A reacção decorre pelo mecanismo de transesterificação.

Pela análise dos espectros de ^1H e ^{13}C -RMN concluiu-se que o produto sintetizado era o pretendido, sendo fundamental, no espectro de ^1H -RMN dos produtos finais, o desaparecimento dos multipletos a δ 2.80 ppm, que integram para quatro prótons correspondentes aos CH_2 dos dois grupos etilo do tioéster e dos dois tripletos a δ 1.25 e 1.17 ppm, que integram para 3 prótons cada, correspondentes aos CH_3 dos dois grupos etilo do tioéster. E, conseqüentemente, ao aparecimento dos dois singuletos a δ 3.76 e 3.74 ppm, integrando cada um para três prótons correspondentes aos metilos dos ésteres metílicos formados. Os espectros obtidos para os ésteres dimetílicos **20** e **43** encontram-se nos anexos H e K. Para o éster dimetílico **20** obteve-se um $[\alpha]_D^{20} = -55.1$ (c 0.45, CH_2Cl_2) e para o éster dimetílico **43** um $[\alpha]_D^{20} = +47.5$ (c 1.25, CH_2Cl_2).

2.2.6 Síntese do éster dimetílico 44



Esquema 24 – Hidrogenação catalítica do éster dimetílico **43** com **vi**) $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ (10 %) em Acetato de etilo, ~5h, 100 %.

Para se obter o produto natural pretendido, o (+)-ácido piscídico era necessário remover o grupo benzilo da posição 4 do anel aromático. O grupo benzilo é bastante usual para a proteção de álcoois uma vez que é um grupo muito estável e pode ser removido facilmente através de hidrogenação catalítica.

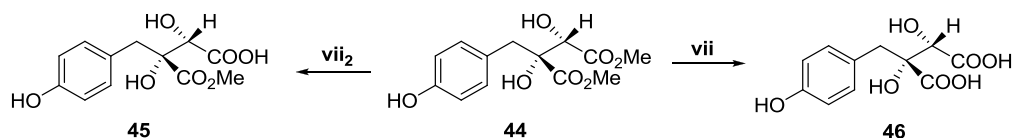
Esta reacção foi realizada também com o bis-tioéster **42**, mas apenas se isolou composto inicial, mesmo após 24 horas de reacção. O enxofre, provavelmente, contamina o paládio, impedindo que a reacção ocorra.

Para a remoção do grupo benzilo, adicionou-se o éster dimetílico **43** em acetato de etilo a uma suspensão de Pd/C 10 %, a uma pressão de 50 psi durante cerca de 5 horas. Uma das vantagens da hidrogenação catalítica é o produto obtido ser normalmente muito puro, não sendo necessário qualquer purificação, e conseguem-se rendimentos elevados, tendo-se um rendimento quantitativo de 100 % para todas as reacções realizadas.

Através da análise dos espectros de ^1H e ^{13}C -RMN comprovou-se o sucesso da síntese, sendo fundamental, no espectro de ^1H -RMN do produto final, o

desaparecimento do singuleto a δ 5.02 ppm, que corresponde aos dois prótons do CH₂ do grupo benzilo. Para o éster dimetílico com o hidroxilo da posição 4 do anel aromático desprotegido obteve-se um $[\alpha]_D^{20} = +52.0$ (c 0.25, CH₂Cl₂).

2.2.7 Síntese do (+)-ácido piscídico (46)



Esquema 25 – Hidrólise do éster dimetílico **44** com **vii**) H₂O, KOH (2M), Δ , ~5h, 81 % e **vii2**) MeOH, KOH (2M).

Para se obter o produto final, o (+)-ácido piscídico, era necessário fazer a hidrólise do éster metílico para ácido carboxílico. Para tal fez-se reagir o éster dimetílico **44** com KOH (2M), usando água destilada como solvente, e colocando a mistura reaccional sob refluxo durante aproximadamente 5 horas. Uma vez que o produto era obtido sob a forma de sal fez-se o *work-up* com uma resina de troca iónica, a Dowex-H⁺, de forma a obter-se o produto sob a forma de ácido carboxílico. O sucesso da síntese foi comprovado pela análise dos espectros de ¹H e ¹³C-RMN. Experimentou-se ainda esta reacção usando como solvente o metanol, no entanto, não se obteve o produto desejado, verificando-se que só havia hidrólise de um dos grupos funcionais, formando-se o produto **45**. Esta conclusão foi possível através da análise dos espectros de ¹H-RMN. Na figura 7 encontra-se a sobreposição dos espectros de protão para os compostos **44**, **45** e **46**. No espectro do composto final pretendido (**46**), esperava-se que desaparecessem os dois singuletos a δ 3.74 e 3.73 ppm, que integram para três prótons cada, correspondentes aos dois metilos dos ésteres metílicos (destacados no espectro A), o que se observou para o produto da reacção em que o solvente foi a água destilada (espectro C). No entanto, quando se usou metanol como solvente continuava a aparecer um singuleto a δ 3.58 ppm (em D₂O), que integrava para três prótons e correspondia ao metilo do éster metílico (destacado no espectro B), provavelmente da posição 3 porque está mais impedido estereoquimicamente e seria mais difícil de hidrolisar.

Para o (+)-ácido piscídico obteve-se um $[\alpha]_D^{20} = +45.5$ (c 1.16, MeOH), muito próximo do valor reportado $[\alpha]_D = +42.8$ (c 0.80, MeOH) ^[18].

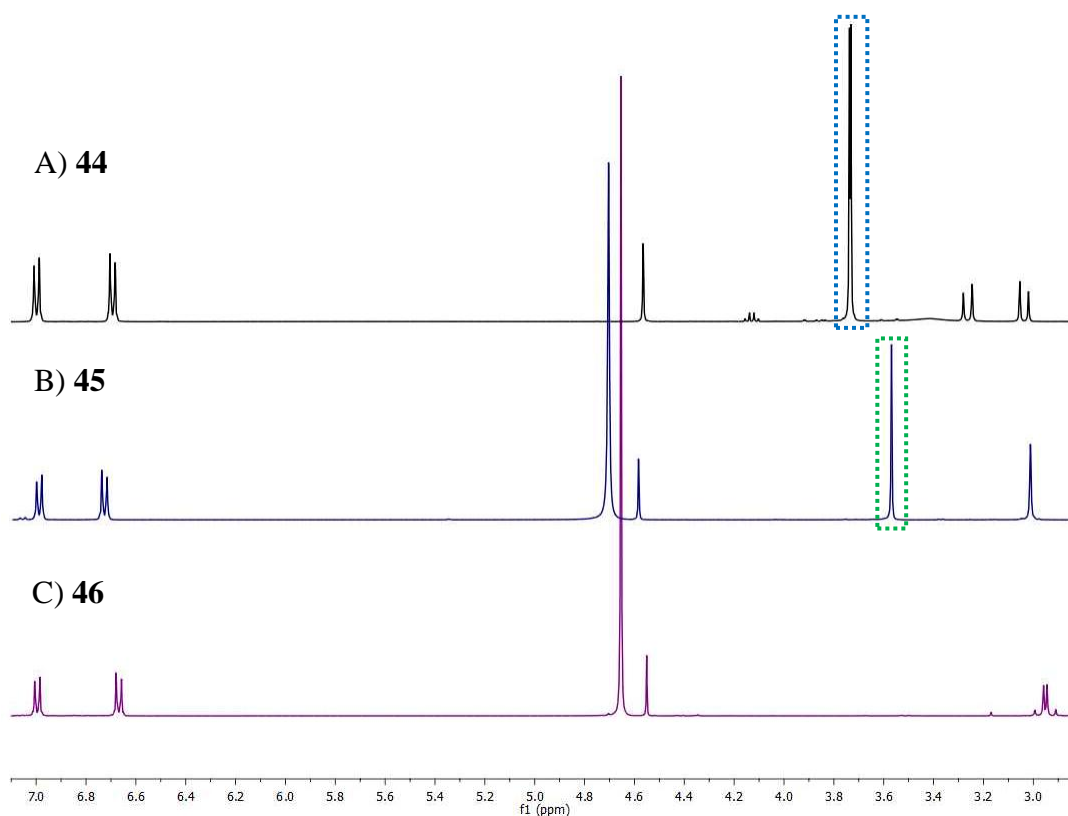


Figura 7 – Sobreposição dos espectros de ^1H -RMN obtidos para os compostos **44**, **45** e **46**.

2.2.8 Tentativa de síntese dos compostos fluorados **25** e ent-**25**

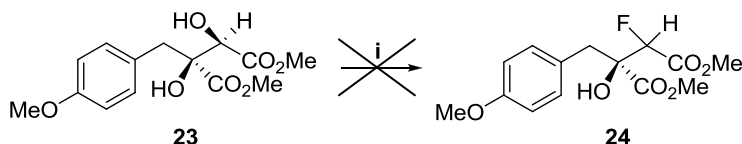
Sabe-se que a introdução de uma ligação C-F numa molécula bioativa atribui-lhes frequentemente desejáveis propriedades fisiológicas, como consequência, compostos fluorados que sejam biologicamente ativos são cada vez mais comuns na indústria farmacêutica e agrícola. O interesse generalizado por estas moléculas levou ao desenvolvimento de técnicas de fluoração seletiva de compostos orgânicos, entre elas, a substituição direta do oxigénio pelo flúor, habitualmente designado por deoxoflurinação, que é um dos métodos mais eficazes e que é aplicado a uma grande variedade de grupos funcionais.^[19]

Um dos reagentes mais antigos é o SF_4 , usado, entre outras funções, para transformar hidroxilos em flúor. No entanto, ao longo dos tempos foram desenvolvidos novos reagentes. Dois dos mais usados atualmente são o DAST (desenvolvido por Middleton em 1975)^[20] e o Deoxo-Fluor (por Lal em 1999)^[21]. Em 2009, surgem o XtalFluor-E e o XtalFluor-M desenvolvidos por Couturier e seus colaboradores.^[19, 22]

Seria então interessante sintetizar alguns derivados desta família de compostos, introduzindo grupos que normalmente aumentam a atividade biológica dos mesmos.

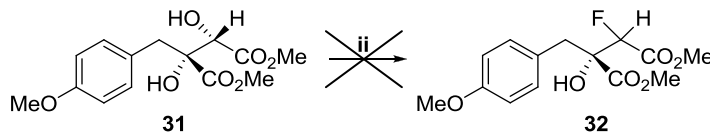
Para tal, tentou-se a substituição do grupo hidroxilo da posição 2 por um flúor, nos compostos **24** e **ent-24** (esquemas 26 e 27), usando para isso dois reagentes diferentes, o DAST e o XtalFluor-E, respectivamente, porque eram os que apresentavam melhores rendimentos na literatura. Outro aspecto importante foi a utilização de um aditivo ou promotor de reacção, o DBU, usado juntamente com o XtalFluor-E, que aumentam o rendimento das reacções. ^[19, 23] O par reagente/aditivo escolhido foi o que apresentava melhores resultados. As reacções deveriam decorrer segundo um mecanismo S_N2 ^[24], portanto, haveria inversão de configuração no carbono onde se desse a reacção, no entanto, não se conseguiram bons resultados em nenhuma delas.

Inicialmente fez-se reagir o éster dimetílico **24** com DAST, em diclorometano seco, a baixas temperaturas, durante aproximadamente 12 horas. Apesar de se verificar uma evolução da reacção não se obteve o produto desejado, nem se verificou a entrada do flúor na molécula, o que foi confirmado pelo espectro de ^{19}F -RMN.



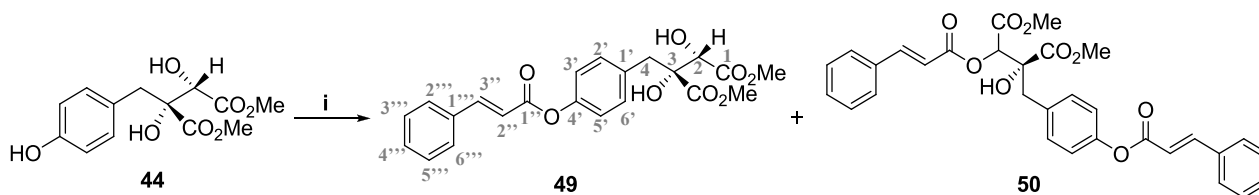
Esquema 26 – Tentativa de fluoração com i) DAST, CH_2Cl_2 , -78°C até -20°C , *overnight*. ^[25]

Para a segunda reacção fez-se reagir o éster dimetílico **ent-24** com XtalFluor-E, na presença de DBU, usando como solvente diclorometano seco, a baixas temperaturas, durante 3 horas. No entanto, também não se obtiveram os resultados desejados, não se observando a introdução do flúor na molécula.



Esquema 27 – Tentativa de fluoração com ii) XtalFluor-E, DBU, CH_2Cl_2 , -78°C , 3 horas. ^[19]

2.2.9 Síntese de análogos do ácido fuquinólico 49 e 50



Esquema 28 – Síntese de **49** (72 %) e **50** (9 %) com **i**) cloreto do ácido cinâmico, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C, 1h.

Com o objectivo de sintetizar um derivado do ácido fuquinólico fez-se reagir o éster dimetílico **44** com o cloreto do ácido cinâmico (**47**), na presença de trietilamina e usando diclorometano como solvente. O cloreto do ácido cinâmico foi também sintetizado no laboratório. Uma vez que já se esperava que o hidroxilo fenólico fosse mais reativo que o hidroxilo primário do carbono 2 usou-se apenas 1,5 equivalentes do cloreto do ácido cinâmico.

No entanto, através da análise dos espectros de ¹H e ¹³C-RMN concluiu-se que o produto pretendido não era o desejado, mas sim que a reacção se tinha dado preferencialmente no hidroxilo fenólico. Na figura 8 estão os espectros de ¹H-RMN do éster dimetílico inicial **44** (espectro C), e dos dois produtos obtidos, **49** (espectro B) e **50** (espectro A). O que permitiu esta conclusão foram dois conjuntos de sinais: os dois dubletos a δ 7.85 e 6.61 ppm, que integram para um protão cada e que correspondem aos dois protões da dupla ligação do ácido cinâmico, posições 2'' e 3'', destacado a azul, e o singuleto a δ 4.56 ppm, que integra para um protão, correspondente ao protão do carbono 2, que se manteve ao mesmo desvio químico no produto obtido do que estava no produto inicial, destacado a verde. Caso fosse o produto desejado, este protão estaria mais desblindado o que, consequentemente, originava um sinal para campos mais baixos. E ainda, pela análise do espectro de ¹³C-RMN, observou-se que o sinal do carbono quaternário do fenol, que no inicial se observa a δ 150.0 ppm, no produto obtido alterou para δ 155.0 ppm, ao contrário do carbono primário da cadeia alquílica que se manteve a δ 75.2 ppm.

Houve ainda a formação de um produto secundário que, por análise dos espectros de ¹H e ¹³C-RMN, se concluiu ser o composto **50**, uma vez que se observou o desvio esperado, para campos mais altos, para o protão do carbono 2 a δ 5.83 ppm, destacado a vermelho no espectro A da figura 8. E ainda pela zona dos aromáticos, que integra para mais 5 protões do que no composto **49** e os dubletos correspondentes aos protões da

ligação dupla do ácido cinâmico integram para um total de 4 prótons, zona destacada a preto na figura.

Mediu-se ainda os valores de rotação específica para os análogos do ácido fuquinólico, tendo-se obtido para o análogo **49** um $[\alpha]_D^{20} = +27.5$ (c 0.51, CH_2Cl_2) e para o **50** um $[\alpha]_D^{20} = +27.3$ (c 1.54, CH_2Cl_2).

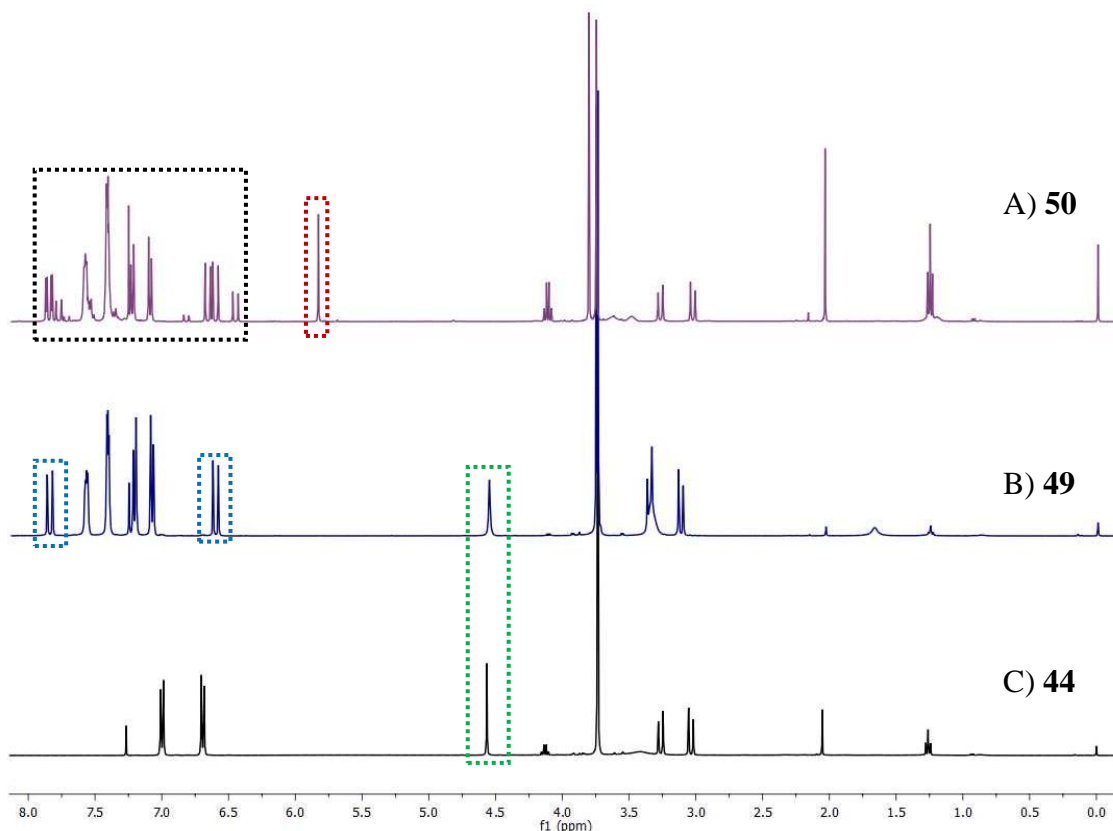
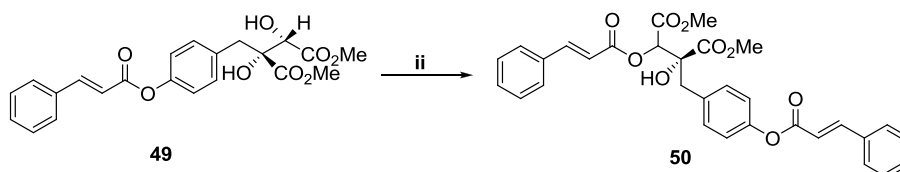


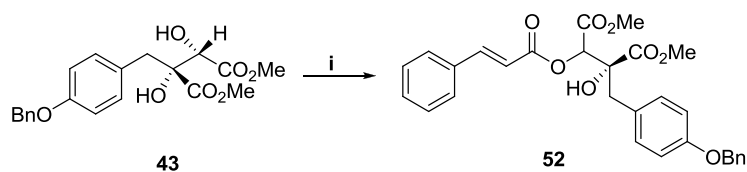
Figura 8 – Sobreposição dos espectros de ^1H -RMN obtidos para os compostos **44**, **49** e **50**.

Para comprovar a conclusão acima apresentada colocou-se o composto **49** a reagir com o cloreto do ácido cinâmico (Esquema 29) para forçar a reacção no hidroxilo primário do carbono 2 e confirmar que o produto secundário da reacção anterior era o composto **53**, o que se provou pela análise dos espectros de ^1H e ^{13}C -RMN.



Esquema 29 – Síntese do composto **50** com ii) cloreto do ácido cinâmico, Et_3N , CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C}/\text{t.a.}$, overnight, 72 %.

2.2.10 Síntese de um análogo do ácido fuquinólico **52**



Esquema 30 – Síntese de um análogo do ácido fuquinólico (**52**) com i) cloreto do ácido cinâmico, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C / t.a., ~3h, 74 %.

De forma a solucionar o problema apresentado no ponto anterior (2.2.9) tentou-se obter o produto pretendido partindo do produto com o hidroxilo da posição 4 do anel aromático protegido pelo grupo benzilo, **43**, usando as mesmas condições experimentais que anteriormente. Mas deixando a temperatura subir até à temperatura ambiente para que a reacção fosse completa e foi também necessário mais tempo de reacção.

Através da análise de ¹H e ¹³C-RMN comprovou-se que o produto pretendido era o desejado.

Na figura 9 estão os espectros de ¹H-RMN do éster dimetílico **43** (espectro B) e do composto **52** (espectro A).

O sucesso desta síntese foi comprovado por dois aspectos fundamentais no espectro de ¹H-RMN, já referidos anteriormente: o aparecimento dos dois dubletos, a δ 7.85 e 6.66 ppm, cada um integrando para um protão, que correspondem aos protões da dupla ligação do ácido cinâmico, destacados a azul no espectro A, e ao deslocamento do singuleto correspondente ao H-2, que no composto inicial aparece a δ 4.55 ppm e, no produto final, tal como seria de esperar, sofreu uma deslocação para campos mais baixos porque fica mais desblindado, aparecendo a δ 5.83 ppm, destacados a verde em ambos os espectros. Mediu-se também para o análogo **52** do ácido fuquinólico um $[\alpha]_D^{20} = +37.3$ (c 0.88, CH₂Cl₂).

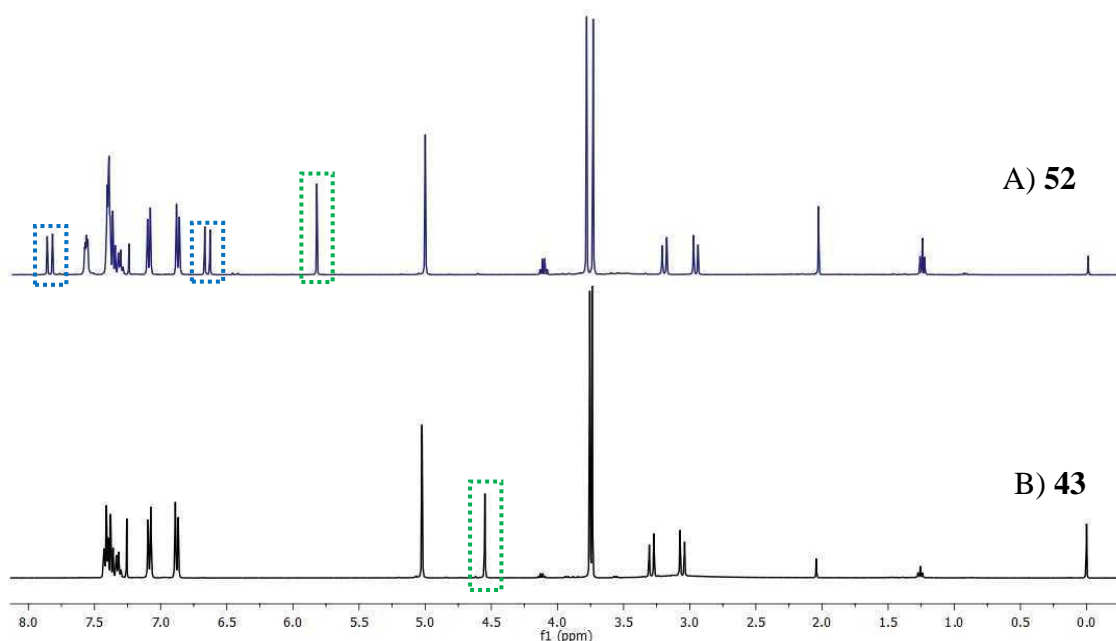
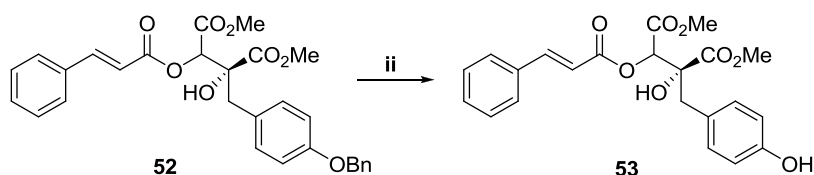


Figura 9 – Sobreposição dos espectros de ^1H -RMN obtidos para os compostos **43** e **52**.

2.2.10 Síntese de um análogo do ácido fuquinólico **53**



Esquema 31 – Síntese de um análogo do ácido fuquinólico (**53**) com **ii**) FeCl_3 , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 25min, 37 %.

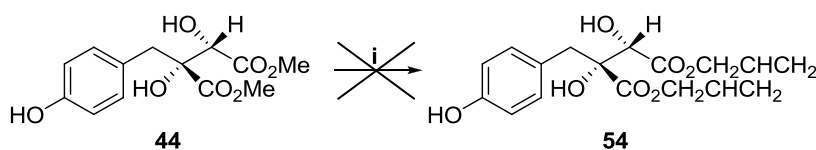
Inicialmente, o problema de se ter começado a síntese do derivado do ácido fuquinólico pelo éster dimetílico **43** era a posterior remoção do grupo benzilo, uma vez que não seria possível a hidrogenação catalítica selectiva do mesmo na presença de uma ligação dupla. No entanto, encontrou-se um método^[26-28] que mostrava ser possível a remoção seletiva do grupo benzilo usando cloreto de ferro (III) anidro, em diclorometano, a baixas temperaturas e à temperatura ambiente, sendo os rendimentos melhores a $0\text{ }^\circ\text{C}$ do que a $25\text{ }^\circ\text{C}$, e a velocidade da reacção depende da posição do grupo benzilo na molécula mas normalmente dá-se num curto espaço de tempo. Na maioria das vezes com rendimentos superiores a 70 % e os ésteres metílicos não são afectados.^[26-28] A relativa facilidade com que os grupos benzilo são removidos por este método pode estar relacionada com a grande estabilidade do carbocátion benzílico.^[26]

Através da análise dos espectros de ^1H e ^{13}C -RMN comprovou-se o sucesso da síntese, sendo fundamental, no espectro de ^1H -RMN do produto final, o desaparecimento do singuleto a δ 5.02 ppm, que corresponde aos dois prótons do CH_2 do grupo benzilo. Os espectros obtidos para o análogo **53** encontram-se no anexo L. Mediu-se ainda o valor de rotação específica obtendo-se um $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +103.9$ (c 0.31, CH_2Cl_2).

O passo seguinte seria a hidrólise do éster metílico para ácido carboxílico, no entanto, era provável que houvesse também hidrólise da nova ligação formada, que une as duas partes da molécula, por essa razão, tentou-se também a reacção partindo do ácido piscídico, de forma a obter-se o ácido **51** mas a reacção não ocorreu, em nenhum dos grupos hidroxilo livres.

2.2.11 Tentativa de síntese do éster alílico **54**

Para solucionar o problema da hidrólise do éster metílico tentou-se a seguinte reacção:



Esquema 32 – Tentativa de síntese do éster alílico **54** com **i**) Álcool alílico, NaH, THF, 0 °C/t.a., 2h30min. ^[29]

Segundo Woodcock e seus colaboradores ^[29], é possível reduzir o éster alílico formado a ácido carboxílico sem remoção da dupla ligação, usando para tal ácido fórmico e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ em THF.

Caso se tivesse obtido o produto esperado (composto **54** no esquema 32), de seguida realizar-se-ia a reacção com o cloreto do ácido cinâmico e, por fim, a desprotecção do éster alílico. Esta poderia ser uma boa solução, no entanto esta reacção não foi realizada com sucesso, não se tendo obtido o produto pretendido.

CAPÍTULO 3

CONCLUSÃO

3. CONCLUSÃO

O principal objectivo deste trabalho foi usar 1,2-diacetais derivados do ácido tartárico para a síntese assimétrica de alguns produtos naturais.

Um dos produtos que se tentou sintetizar foi a (-)-canadensolida, que tinha como material de partida o dioxolano 1,2-diacetal **3**. Este foi obtido através de três passos com um rendimento global de 36 %, partindo do (L)-ácido tartárico. Para a obtenção do composto final propunham-se mais sete passos, no entanto, a reacção correspondente ao quarto passo (ozonólise seguida de redução) não foi realizada com sucesso, pelo que não foi possível atingir o primeiro objectivo proposto.

Para a síntese do (+)-ácido piscídico partiu-se do dioxano tioéster 1,2-diacetal **ent-17** que foi obtido a partir do (D)-ácido tartárico, num total de dois passos, com um rendimento global de 59 %. Para sintetizar o produto desejado foram necessários mais cinco passos, obtendo-se como produtos intermediários os compostos **41**, **42**, **43** e **44** com bons rendimentos individuais, sempre superiores a 80 %. O primeiro passo consiste na reacção de alquilação do tioéster **ent-17** com o halogeneto **32**, o segundo na remoção do acetal, o terceiro passo consiste na transesterificação do tioéster para o éster metílico, de seguida fez-se uma hidrogenação catalítica para remoção do grupo protector benzilo e, por fim, a hidrólise dos ésteres metílicos (**44**) a ácidos carboxílicos (**46**). O (+)-ácido piscídico foi obtido com sucesso com um rendimento global de 56 %. Sintetizou-se ainda dois derivados do ácido piscídico, os ésteres metílicos do (-) e (+) ácido piscídico, correspondentes aos compostos **24** e **ent-24**, respectivamente. Também estes foram obtidos com bons rendimentos.

Para a síntese do ácido *fukiic* também se usou como material de partida do dioxano tioéster 1,2-diacetal **ent-17** e seria obtido seguindo a mesma via sintética usada para a síntese do ácido piscídico, mas usando o halogeneto **38** como reagente de alquilação, uma vez que esta reacção não foi realizada com sucesso não foi possível obter o produto final desejado.

Por último, propôs-se a síntese de um análogo do ácido fuquinólico e, para tal, usou-se como material de partida o éster dimetílico **43** (intermediário na síntese do ácido piscídico), e fez-se reagir o mesmo com o cloreto do ácido cinâmico. O produto desejado foi obtido num total de dois passos, com um rendimento global de 27 %.

Através dos resultados obtidos durante este trabalho pode concluir-se que os 1,2-diacetais são realmente bons materiais de partida para a síntese assimétrica de produtos naturais.

CAPÍTULO 4

PARTE EXPERIMENTAL

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Condições Gerais

4.1.1 Métodos para Caracterização e Purificação dos Compostos

A evolução das sínteses foi acompanhada através de TLC, os compostos foram purificados por cromatografia em coluna *flash*, cromatografia em camada fina preparativa ou por destilação de Kulgelrohr. A pureza dos compostos foi verificada por TLC e a caracterização dos mesmos foi realizada por ^1H -RMN, ^{13}C -RMN e técnicas 2D (COSY, HMQC, HMBC e NOESY), por espectroscopia de IV e pela determinação da rotação específica, quando aplicável.

Cromatografia em camada fina analítica (TLC): Placas de alumínio com sílica gel Merck 60 GF₂₅₄. As manchas correspondentes aos compostos foram identificadas por revelação à radiação ultravioleta (254 nm) e de seguida por imersão numa solução de ácido fosfomolibdémico em etanol.

Cromatografia em camada fina preparativa: em sílica gel Merck 60 F₂₅₄.

Cromatografia em coluna *flash*: em sílica gel Merck 60.

Destilação de Kulgelrohr: Realizadas num aparelho de marca Büchi, de modelo Glass Oven B-585.

Espectros de ^1H -RMN: Os espectros de ^1H -RMN foram realizados usando como solvente clorofórmio deuterado padrão ou água deuterada (4.7 ppm). O valor dos desvios químicos está expresso em ppm e foi usado como padrão o tetrametilsilano (0 ppm). A aquisição dos espectros foi feita num aparelho Bruker 400 a uma frequência de 400 MHz.

Espectros de ^{13}C -RMN: Foram realizados nas mesmas condições que os espectros de ^1H -RMN mas a uma frequência de 100 MHz.

Espectros de infra-vermelho: Realizados num aparelho FTIR, de marca Matson, modelo *Research Series*. A análise das amostras foi feita num filme líquido entre duas células de cloreto de sódio e das amostras sólidas em pastilhas de KBr.

Rotações específicas $[\alpha]_D^{20}$: Foram medidas num polarímetro automático Perkin Elmer Mol. 241, na risca de sódio, usando um termóstato a 20 °C, com constante circulação de água. As concentrações das amostras são expressas em g/100 mL do solvente usado, o que está referido especificamente para cada caso.

4.1.2 Reagentes e Solventes

Todos os solventes usados foram previamente destilados no laboratório.

Brometo de Benzilo: destilou-se a pressão reduzida.

Diclorometano seco: refluxou-se com pentóxido de fósforo em atmosfera inerte de árgon durante 2 a 4 horas, sendo depois mantido em baixo refluxo. Foi destilado imediata antes de cada utilização.

Diisopropilamina seca: destilou-se a pressão reduzida sobre hidreto de cálcio e foi mantida a uma temperatura de 0 °C.

Dimetilformamida seca: destilou-se a pressão reduzida sobre hidreto de cálcio.

Etanotiol: destilou-se à pressão atmosférica.

HMPA: destilou-se a pressão reduzida.

Hexanal: destilou-se a pressão reduzida.

Metanol seco: a 100 mL de metanol destilado adicionou-se 5 g de magnésio (seco previamente na estufa) e uma quantidade mínima de iodo. Aqueceu-se sob refluxo até o magnésio ter reagido por completo. De seguida, adicionou-se 900 mL de metanol

destilado e manteve-se sob refluxo durante 3 horas, sendo de seguida destilado novamente.

SOCl₂: destilou-se à pressão atmosférica.

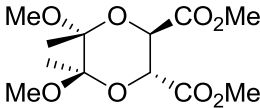
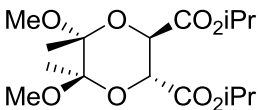
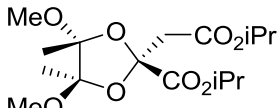
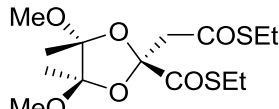
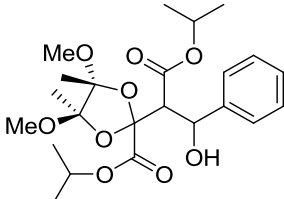
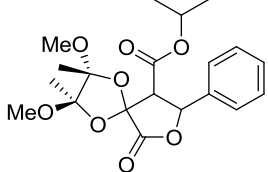
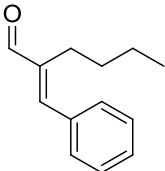
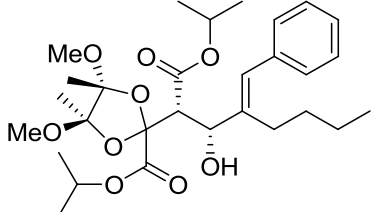
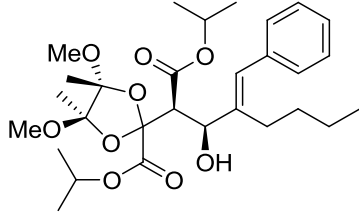
Tetrahidrofurano seco: manteve-se em hidreto de cálcio durante 24 horas, sendo depois destilado. De seguida, refluxou-se sobre fio de sódio e benzofenona até adquirir uma cor violeta e manteve-se em baixo refluxo, sob atmosfera inerte de árgon, sendo destilado apenas antes da sua utilização.

Tolueno seco: destilou-se sobre sódio e armazenou-se sobre fio de sódio.

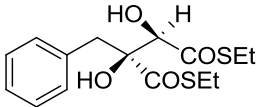
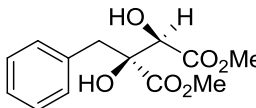
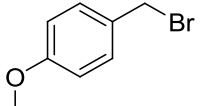
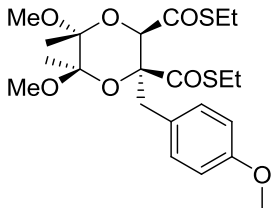
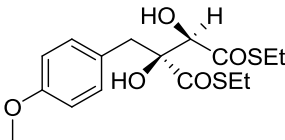
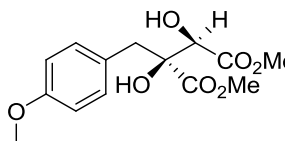
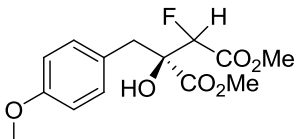
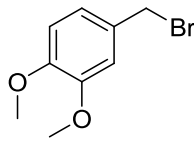
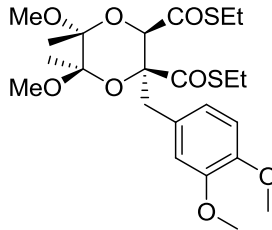
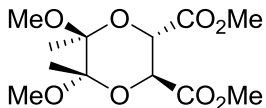
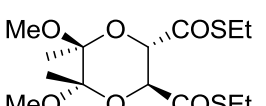
Todas as reacções foram realizadas sob atmosfera inerte de árgon, à excepção das que tinham água como solvente.

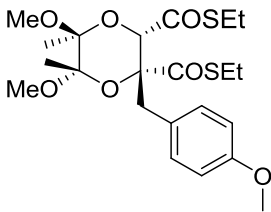
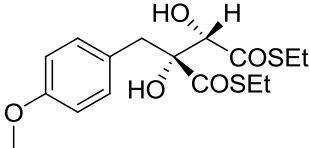
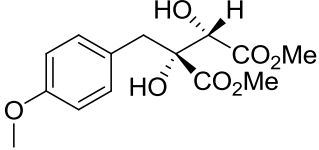
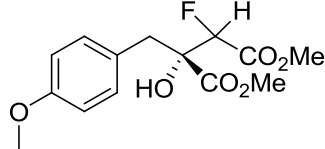
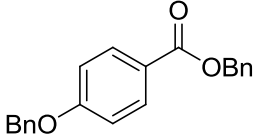
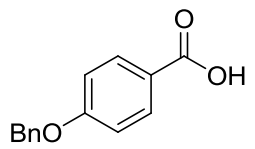
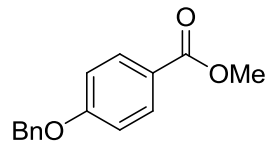
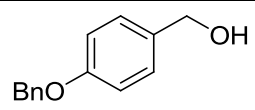
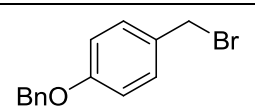
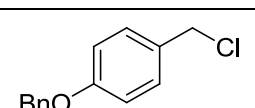
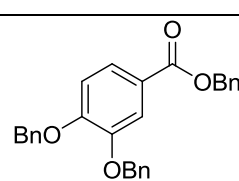
4.2 Lista de Compostos

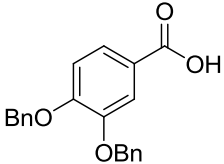
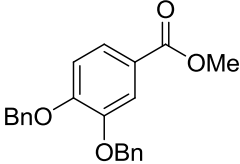
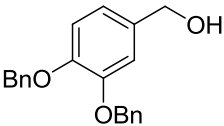
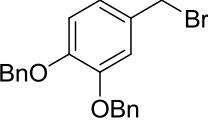
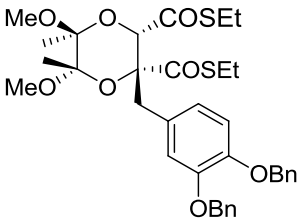
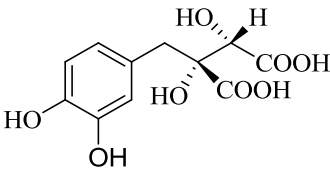
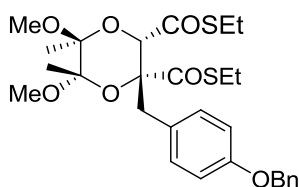
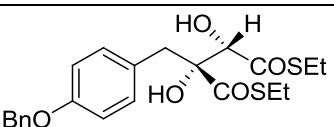
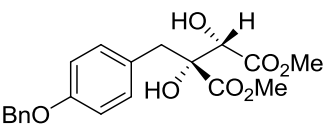
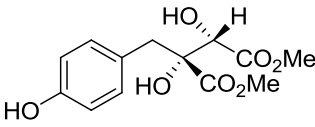
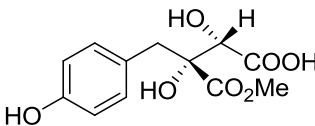
Tabela 4.1 – Tabela de resumo dos compostos e reagentes sintetizados.

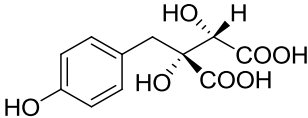
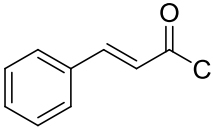
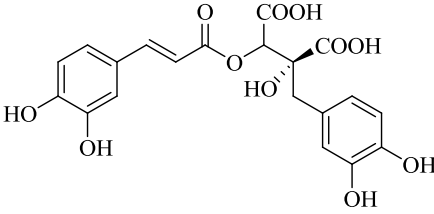
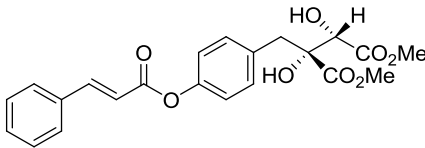
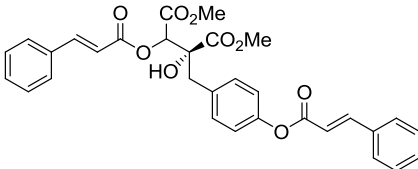
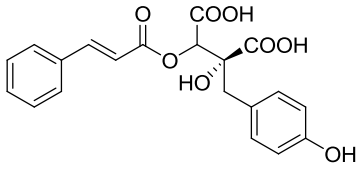
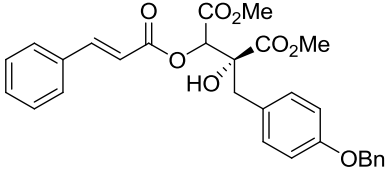
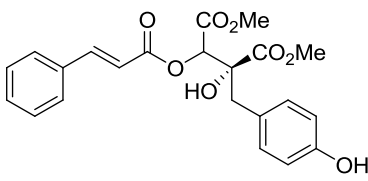
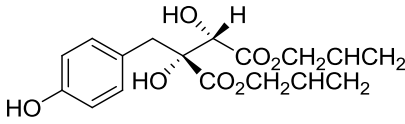
Composto	Nº	Nome	Exp.	Pág.
	1	(2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i>)-2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-1,4-dioxano-5,6-dicarboxilato de dimetilo	1	54
	2	(2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i>)-2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-1,4-dioxano-5,6-dicarboxilato de isopropilo	2	54
	3	(2 <i>R</i> , 3 <i>R</i>)-2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-5-[2-oxo-2-(propan-2-iloxi)etil]-1,4-dioxolano-5-carboxilato de propan-2-il	3	55
	4	1-(etilsulfanil)-2-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-[(etilsulfanil)carbonil]-2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-1,4-dioxalane-2-il]etan-1-ona	4	56
	5	(2 <i>R</i> , 3 <i>R</i>)-5-[1-hidroxi-3-oxo-1-fenil-3-(propan-2-iloxi)propan-2-il]-2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-1,4-dioxolano-5-carboxilato de propan-2-il	5	56
	6	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-6-oxo-8-fenil-1,4,7-trioxaspiro[4.4] nonano-9-carboxilato de propan-2-il	6	57
	7	(2 <i>E</i>)-2-(fenilmetilideno)hexanal	7	57
	8	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>E</i>)-3-hidroxi-1-oxo-4-(fenilmetilideno)-1-(propan-2-iloxi)octan-2-il]-2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-1,4-dioxolano-5-carboxilato de propan-2-il	8	58
	9	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-[(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>E</i>)-3-hidroxi-1-oxo-4-(fenilmetilideno)-1-(propan-2-iloxi)octan-2-il]-2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-1,4-dioxolano-5-carboxilato de propan-2-il	8	58

	10	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i>)-2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-6-oxo-8-[(1 <i>E</i>)-1-fenilhex-1-en-2-il]-1,4,7-trioxaspiro[4.4]nonano-9-carboxilato de propan-2-il	9	58
	11	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i>)-2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-6-oxo-8-[(1 <i>E</i>)-1-fenilhex-1-en-2-il]-1,4,7-trioxaspiro[4.4]nonano-9-carboxilato de propan-2-il	10	59
	12	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i>)-8-[(1 <i>R</i>)-1-hidroxipentil]-2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-6-oxo-1,4,7-trioxaspiro[4.4]nonano-9-carboxilato de propan-2-il	11	60
	13	(3 <i>aS</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-6-butil-3-metilidene-hexahidrofuro[3,4b]furan-2,4-diona	---	---
	14	(2 <i>E</i>)-2-(fenilmetilideno)hexanal	12	61
	15	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-5-[(4 <i>E</i>)-3-hidroxi-4-[(4-nitrofenil)metilideno]-1-oxo-1-(propan-2-ilo)octan-2-il]-2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-1,4-dioxolano-5-carboxilato de propan-2-il	13	61
	16	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-8-[(1 <i>E</i>)-1-(4-nitrofenil)hex-1-en-2-il]-1,4,7-trioxaspiro[4.4]nonano-9-carboxilato de propan-2-il	14	62
	17	(etilsulfanil)[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-3-[(etilsulfanil)carbonil]-2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-1,4-dioxan-2-il]metanona	15	63
	18	[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-5-benzil-6-[(etilsulfanil)carbonil]-2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-1,4-dioxan-2-il](etilsulfanil)metanona	16	63

	19	(2R, 3S)-1-(etilsulfanil)-3-[(etilsulfanil)carbonil]-2,3-dihidroxi-4-fenilbutan-1-ona	17	64
	20	(2S, 3R)-2-benzil-2,3-dihidroxi-4-fenilbutanodioato de 1,4-dimetil	18	65
	21	1-(bromometil)-4-metoxibenzeno	19	66
	22	(etilsulfanil)[(2R,3R,5R,6R)-2,3-dimetoxi-5-[(4-metoxifenil)metil]-2,3-dimetil-1,4-dioxan-2-il]metanona	20	66
	23	(2R, 3S)-1-(etilsulfanil)-3-[(etilsulfanil)carbonil]-2,3-dihidroxi-4-(4-metoxifenil)butan-1-ona	21	67
	24	(2R, 3S)-2,3-dihidroxi-2-[(4-metoxifenil)metil]butanodioato de 1,4-dimetil	22	67
	25	(2R)-3-fluor-2-hidroxi-2-[(4-metoxifenil)metil]butanodioato de 1,4-dimetil	23	68
	25	4-(bromometil)-1,2-dimetoxibenzeno	24	68
	27	[(2R,3R,5R,6R)-5-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-6-[(etilsulfanil)carbonil]-2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-1,4-dioxan-2-il](etilsulfanil)metanona	25	69
	ent-1	(2S, 3S, 5S, 6S)-2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-1,4-dioxano-5,6-dicarboxilato de dimetilo	26	69
	ent-16	(etilsulfanil)[(2S,3S,5S,6S)-5-[(etilsulfanil)carbonil]-2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-1,4-dioxan-2-il]metanona	27	70

	ent-22	(etilsulfanil)[(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-5-[(etilsulfanil)carbonil]-2,3-dimetoxi-6-[(4-metoxifenil)metil]-2,3-dimetil-1,4-dioxan-2-il]metanona	28	70
	ent-23	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-1-(etilsulfanil)-3-[(etilsulfanil)carbonil]-2,3-dihidroxi-4-(4-metoxifenil)butan-1-ona	29	70
	ent-24	(2 <i>R</i> , 3 <i>S</i>)-2,3-dihidroxi-2-[(4-metoxifenil)metil]butanodioato de 1,4-dimetil	30	71
	ent-25	(2 <i>S</i>)-3-fluor-2-hidroxi-2-[(4-metoxifenil)metil]butanodioato de 1,4-dimetil	31	71
	28	4-(benziloxy)benzoato de benzilo	32	71
	29	ácido 4-(benziloxy)benzóico	33	72
	30	4-(benziloxy)benzoato de metilo	34	73
	31	4-(benziloxy)fenil]metanol	35	73
	32	1-(benziloxy)-4-(bromometil)benzeno	36	74
	33	1-(benziloxy)-4-(clorometil)benzeno	37	74
	34	3-4-bis(benziloxy)benzoato de benzilo	38	75

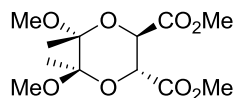
	35	ácido 3,4-(benziloxi)benzóico	39	75
	36	3,4-bis(benziloxi)benzoato de metilo	40	76
	37	[3,4-bis(benziloxi)fenil]metanol	41	76
	38	1,2-bis(benziloxi)-4-(bromometil)benzeno	42	77
	39	[(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-5-{[3,4-bis(benziloxi)fenil]metil}-6-[(etilsulfanil)carbonil]-2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-1,4-dioxan-2-il](etilsulfanil)metanona	43	78
	40	ácido (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-[(3,4-dihidroxifenil)metil]-2,3-dihidroxiutanedióico	---	---
	41	[(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-5-{[4-(benziloxi)fenil]metil}-6-[(etilsulfanil)carbonil]-2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-1,4-dioxan-2-il](etilsulfanil)metanona	44	78
	42	(2 <i>R</i> , 3 <i>R</i>)-4-[4-(benziloxi)fenil]-1-(etilsulfanil)-3-[(etilsulfanil)carbonil]-2,3-dihidroxiutan-1-ona	45	79
	43	(2 <i>R</i> , 3 <i>S</i>)-2-{[4-(benziloxi)fenil]metil}-2,3-dihidroxiutanodiato de 1,4-dimetil	46	80
	44	(2 <i>R</i> , 3 <i>S</i>)-2,3-dihidroxi-2-[(4-hidroxifenil)metil]butanodioato de 1,4-dimetil	47	80
	45	ácido (2 <i>S</i> , 3 <i>R</i>)-2,3-dihidroxi-3-[(4-hidroxifenil)metil]-4-metoxi-4-oxobutanóico	48	81

	46	ácido (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2,3-dihidroxi-2-[(4-hidroxifenil)metil]butanodióico	49	82
	47	cloreto de (2 <i>E</i>)-3-fenilprop-2-enoil	50	82
	48	ácido 2-[(3,4-dihidroxfenil)metil]-3-[[[(2 <i>E</i>)-3-(3,4-dihidroxfenil)prop-2-enoil]-2-hidroxi]butanedióico	---	---
	49	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2,3-dihidroxi-2-[(4-[[[(2 <i>E</i>)-3-fenilprop-2-enoil]oxi}fenil]metil]butanodioato de 1,4-dimetil	51	83
	50	2-hidroxi-3-[[[(2 <i>E</i>)-3-fenilprop-2-enoil]oxi]-2-[[[(2 <i>E</i>)-3-fenilprop-2-enoil]oxi}fenil]metil]butanodioato de 1,4-dimetil	51	83
	51	ácido 2-hidroxi-2-[(4-hidroxifenil)metil]-3-[[[(2 <i>E</i>)-3-fenilprop-2-enoil]oxi]butanodióico	52	84
	52	2-[[4-(benziloxy)fenil]metil]-2-hidroxi-3-[[[(2 <i>E</i>)-3-fenilprop-2-enoil]oxi]butanodioato de 1,4-dimetil	53	85
	53	2-hidroxi-2-[(4-hidroxifenil)metil]-3-[[[(2 <i>E</i>)-3-fenilprop-2-enoil]oxi]butanodioato de 1,4-dimetil	54	86
	54	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2,3-dihidroxi-2-[(4-hidroxifenil)metil]butanodioato de 1,4-bis(prop-2-en-1-il)	55	86

4.3 Sínteses e Caracterização dos Compostos

Experiência 1:

Síntese de (2*R*, 3*R*, 5*R*, 6*R*)-2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-[1,4]-dioxano-5,6-dicarboxilato de dimetilo (1) ^[1]



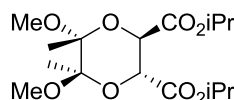
A uma solução de 2,2,3,3-tetrametoxibutano (13,06 g; 73,29 mmol) em metanol seco (25 mL) adicionou-se L-(+)-ácido tartárico (10,00 g; 66,63 mmol), seguido de trimetilortoformato (28,28 g; 29,21 mL) e ácido canforsulfônico (0,62 g; 2,67 mmol). Após 12 horas a refluxo adicionou-se à mistura reaccional, aproximadamente, 2,50 g de NaHCO₃, até pH 8 e a mistura foi concentrada sob vácuo. Adicionou-se água destilada (20 mL) e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3x20 mL). Combinou-se as fases orgânicas, secou-se com MgSO₄ anidro e concentrou-se sob vácuo. A purificação fez-se por recristalização com uma mistura de Hexano/Acetato de Etilo (9:1), obtendo-se um sólido branco de **1** (12,40 g, 64 %).

$$[\alpha]_D^{20} -179,5 \text{ (c 1.00, CHCl}_3\text{)}$$

¹H-RMN (CDCl₃): δ 4.54 (2H, s, H-2 e H-3), 3.77 (6H, s, 2 CH₃ dos CO₂Me), 3.33 (6H, s, 2 CH₃ dos OMe), 1.36 (6H, s, 2 CH₃ dos metilos).

Experiência 2:

Síntese de (2*R*, 3*R*, 5*R*, 6*R*)-2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-[1,4]-dioxano-5,6-dicarboxilato de isopropilo (2) ^[1]



A uma solução do éster dimetílico **1** (3,25 g; 11,21 mmol) em isopropanol (33 mL) adicionou-se Ti(*i*OPr)₄ (0,64 g; 2,24 mmol). Após 12 horas a refluxo o isopropanol foi removido sob vácuo e adicionaram-se mais 33 mL de isopropanol, a mistura ficou em refluxo durante mais 3 horas, de seguida adicionou-se uma solução saturada de NH₄Cl (15 mL) e extraiu-se com diclorometano (3x15 mL). Combinou-se as fases orgânicas, secou-se com MgSO₄ anidro e concentrou-se sob vácuo. Por purificação por

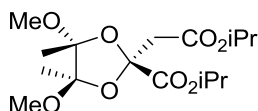
cromatografia em coluna *flash* (Hexano/Acetato de Etilo – 95:5), obteve-se um resíduo viscoso incolor de **2** (3,43 g; 88 %).

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -139,6 \text{ (c 1.00, CHCl}_3\text{)}$$

¹H-RMN (CDCl₃): δ 5.05 (2H, sept, J=6.3 Hz, 2 CH(CH₃)₂), 4.43 (2H, s, H-2 e H-3), 3.32 (6H, s, 2 CH₃ dos OMe), 1.34 (6H, s, 2 CH₃ dos metilos), 1.27 (12H, dd, J=6.3, J=3.7 Hz, CH₃ dos *i*Pr).

Experiência 3:

Síntese de (2R, 3R)-2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-5-[2-oxo-2-(propan-2-iloxi)etil]-1,4-dioxolano-5-carboxilato de propan-2-il (3**)** ^[1]



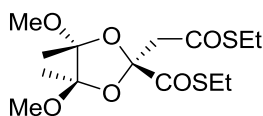
A uma solução de diisopropilamina (21 µL; 1,49 mmol) em THF seco (1 mL), a 0 °C, adicionou-se lentamente *n*-BuLi (0,80 mL; 1,26 mmol; 1,6M). Passados 25 minutos colocou-se a mistura reaccional a –78 °C e adicionou-se uma solução do éster diisopropílico **2** (0,20 g; 0,57 mmol) em THF seco (1 mL). Passados 25 minutos adicionou-se metanol seco (0,56 mL) e, 10 minutos depois, uma solução saturada de NH₄Cl (5 mL) e extraiu-se com diclorometano (3x5 mL). Combinou-se as fases orgânicas, secou-se com MgSO₄ anidro e concentrou-se sob vácuo. Por purificação por cromatografia em coluna *flash* (Hexano/Acetato de Etilo – 95:5 e 70:30), obteve-se um resíduo viscoso incolor de **3** (0,13 g; 64 %).

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -107,5 \text{ (c 1.00, CHCl}_3\text{)}$$

¹H-RMN (CDCl₃): δ 5.06 (2H, m, 2 CH(CH₃)₂), 3.34 (3H, s, CH₃ do OMe), 3.27 (3H, s, CH₃ do OMe), 3.08 (1H, d, J=14,9 Hz, 1 H do CH₂CO₂*i*Pr), 2.85 (1H, d, J=15.0 Hz, 1 H do CH₂CO₂*i*Pr), 1.44 (3H, s, CH₃ do metilo), 1.41 (3H, s, CH₃ do metilo), 1.31 (6H, dd, J=6.1 Hz, J=4.2 Hz, 2 CH₃ do *i*Pr), 1.22 (6H, d, J=6.3 Hz, 2 CH₃ do *i*Pr).

Experiência 4:

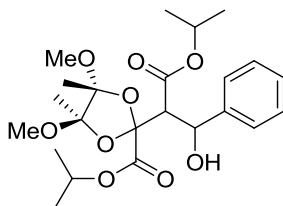
Tentativa de síntese de 1-(etilsulfanil)-2-[(2R-3R)-5-[(etilsulfanil)carbonil]-2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-1,4-dioxalane-2-il]etan-1-ona (4) ^[1]



A uma solução de etanotiol (0,07 mL; 0,93 mmol) em diclorometano seco (1 mL), a 0 °C, adicionou-se lentamente trietilalumínio (0,17 mL; 0,17 mmol; 1M). Passados 25 minutos adicionou-se uma solução do dioxolano **3** (0,13 g; 0,37 mmol) em diclorometano seco (1 mL). Após 12 horas à temperatura ambiente adicionou-se uma solução de HCl (10 %) (2 mL) e extraiu-se com diclorometano (3x2 mL). Combinou-se as fases orgânicas, secou-se com MgSO₄ anidro e concentrou-se sob vácuo.

Experiência 5:

Síntese de (2R, 3R)-5-[1-hidroxi-3-oxo-1-fenil-3-(propan-2-iloxi)propan-2-il]-2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-1,4-dioxolano-5-carboxilato de propan-2-il (5) ^[1]

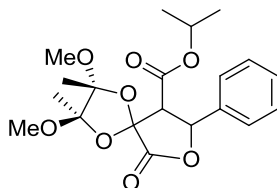


A uma solução de diisopropilamina (50 µL; 0,33 mmol) em THF seco (1 mL), a 0 °C, adicionou-se lentamente *n*-BuLi (0,19 mL; 0,30 mmol; 1,6M). Passados 25 minutos colocou-se a mistura reaccional a -78 °C e adicionou-se uma solução do dioxolano **3** (50 mg; 0,14 mmol) em THF seco (1 mL). Passados 45 minutos adicionou-se uma solução de benzaldeído destilado (33 µL; 0,33 mmol) em THF seco (0,50 mL). Após uma hora a -78 °C adicionou-se uma solução saturada de NH₄Cl (5 mL) e extraiu-se com acetato de etilo (3x5 mL). Combinou-se as fases orgânicas, secou-se com MgSO₄ anidro e concentrou-se sob vácuo. Por purificação por cromatografia em coluna *flash* (Hexano/Acetato de Etilo – 95:5 e 70:30), obteve-se um resíduo viscoso incolor de **5** (20 mg; 31 %).

Devido à difícil interpretação do espectro de ¹H-RMN submeteu-se o álcool **5** à experiência 5 e aí caracterizou-se o composto obtido.

Experiência 6:

Síntese de (2*R*,3*R*)-2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-6-oxo-8-fenil-1,4,7-trioxaspiro[4.4]nonano-9-carboxilato de propan-2-il (6) ^[1]



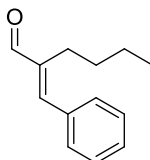
A uma solução do álcool **5** (16 mg; 0,04 mmol) em THF seco (1 mL) adicionou-se $\text{Ti}(i\text{OPr})_4$ (16 μL ; 0,05 mmol). Após quatro horas a refluxo adicionou-se uma solução saturada de NH_4Cl (5 mL) e extraiu-se com diclorometano (3x5 mL). Combinou-se as fases orgânicas, secou-se com MgSO_4 anidro e concentrou-se sob vácuo. Por purificação por cromatografia em coluna *flash* (Hexano/Acetato de Etilo – 90:10 e 80:20), obteve-se um resíduo viscoso incolor de **6** (4 mg; 29 %).

^1H -RMN (CDCl_3): δ 7.31 (5H, m, Aromáticos), 5.75 (1H, d, $J=5.6$ Hz, H-8), 4.75 (1H, sept, $J=6.3$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.50 (3H, s, CH_3 de um OMe), 3.45 (1H, d, $J=5.5$ Hz, H-9), 3.44 (3H, s, CH_3 de um OMe), 1.51 (3H, s, CH_3 de um metilo), 1.51 (3H, s, CH_3 de um metilo), 0.93 (3H, s, CH_3 do *iPr*), 0.92 (3H, s, CH_3 do *iPr*).

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ 169.8 (1C, C=O), 166.6 (1C, C=O), 134.8 (1C, quaternário Ar), 128.4 (2C, Aromáticos -*m*), 125.2 (2C, Aromáticos -*o*), 109.8 (1C, C-2 ou C-3), 109.7 (1C, C-2 ou C-3), 106.0 (1C, C-5), 77.5 (1C, C-8), 68.8 (1C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 57.4 (1C, C-9), 49.8 (1C, CH_3 de um OMe), 49.4 (1C, CH_3 de um OMe), 21.3 (1C, CH_3 do *iPr*), 21.1 (1C, CH_3 do *iPr*), 15.4 (1C, CH_3 de um metilo), 15.1 (1C, CH_3 de um metilo).

Experiência 7:

Síntese de (2*E*)-2-(fenilmetilideno)hexanal (7) ^[1]



A uma solução de hexanal (1,780 g; 17,77 mmol) e benzaldeído (5,835 g; 54,980 mmol) em etanol (10 mL), à temperatura ambiente, adicionou-se uma solução de NaOH (2,140 g; 53,500 mmol; 1M) em água destilada (10 mL). Após uma hora à temperatura ambiente adicionou-se 50 mL de água destilada e extraiu-se com hexano. Combinou-se as fases orgânicas, secou-se com MgSO_4 anidro e concentrou-se sob vácuo. Por

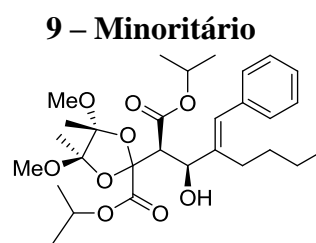
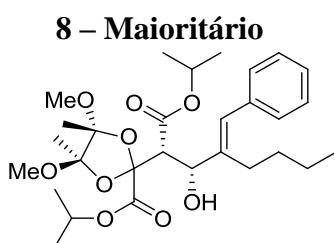
purificação por destilação de Kugelrohr (100 °C / 0.4 mmHg), obteve-se um líquido amarelo vivo de **7** (1,79 g; 53 %).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 9.55 (1H, s, H do aldeído), 7.45 (5H, m, aromáticos), 7.21 (1H, s, C=CH), 2.54 (2H, t, J=7.8 Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.44 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.93 (3H, t, J=7.1 Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃).

Experiência 8:

Síntese de (2R,3R)-5-[(2R,3R,4E)-3-hidroxi-1-oxo-4-(fenilmetilideno)-1-(propan-2-iloxi)octan-2-il]-2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-1,4-dioxolano-5-carboxilato de propan-2-il (8) e (2R,3R)-5-[(2S,3S,4E)-3-hidroxi-1-oxo-4-(fenilmetilideno)-1-(propan-2-iloxi)octan-2-il]-2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-1,4-dioxolano-5-carboxilato de propan-2-il (9)

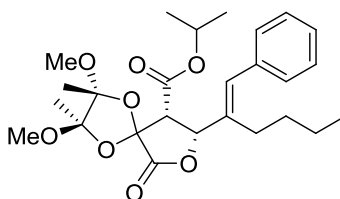
Submeteu-se o dioxolano **3** (0,115 g; 0,330 mmol) ao procedimento da experiência 5, usando como aldeído o composto **7** (0,137 g, 0,727 mmol). Após purificação por cromatografia em coluna *flash* (Hexano/Acetato de Etilo – 95:5), obtiveram-se dois produtos, dois resíduos viscosos incolores, de **8** (0,332 g; 53 %) e **9** (0,160 g; 25 %).



Devido à difícil interpretação dos espectros de ¹H-RMN submeteu-se os álcoois **8** e **9** às experiências 9 e 10, respectivamente e aí caracterizou-se o composto obtido.

Experiência 9:

Síntese de (2R,3R,8R,9R)-2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-6-oxo-8-[(1E)-1-fenilhex-1-en-2-il]-1,4,7-trioxaspiro[4.4]nonano-9-carboxilato de propan-2-il (10)



Submeteu-se o álcool **8** (0,26 g; 0,49 mmol) ao procedimento da experiência 6. Após purificação por cromatografia preparativa (Hexano/Acetato de Etilo – 80:20), obteve-se um sólido branco de **10** (0,18 g; 79 %).

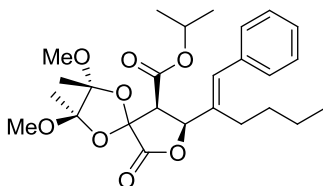
$$[\alpha]_D^{20} - 163,6 \text{ (c 1.00, CHCl}_3\text{)}$$

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7.31 (2H, m, Aromáticos -*o*), 7.21 (2H, m, Aromáticos -*m* e -*p*), 6.73 (1H, s, C=CH), 5.23 (1H, d, J=5.1 Hz, H-8), 5.00 (1H, sept, J=6.2 Hz, CH(CH₃)₂), 3.50 (3H, s, CH₃ de um OMe), 3.40 (3H, s, CH₃ de um OMe), 3.36 (1H, d, J=5.2 Hz, H-9), 2.55 (1H, m, 1H do CH₂CH₂CH₂CH₃), 2.04 (1H, m, 1H do CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.50 (3H, s, CH₃ de um metilo), 1.44 (2H, m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.44 (3H, s, CH₃ de um metilo), 1.32 (2H, m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.17 (3H, d, J=6.2 Hz, CH₃ do *i*Pr), 1.13 (3H, d, J=6.3 Hz, CH₃ do *i*Pr), 0.87 (3H, t, J=7.3 Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 169.6 (1C, C=O), 165.6 (1C, C=O), 136.6 (1C, C=CH), 134.8 (1C, quaternário Ar), 128.7 (2C, Aromáticos -*m*), 128.2 (2C, Aromáticos -*o*), 126.9 (1C, Aromático -*p*), 126.6 (1C, C=CH), 109.7 (1C, C-2 ou C-3), 109.5 (1C, C-2 ou C-3), 106.2 (1C, C-5), 77.7 (1C, C-8), 69.0 (1C, CH(CH₃)₂), 56.1 (1C, C-9), 49.7 (1C, CH₃ de um OMe), 49.2 (1C, CH₃ de um OMe), 30.6 (1C, CH₂CH₂CH₂CH₃), 28.1 (1C, CH₂CH₂CH₂CH₃), 22.7 (1C, CH₂CH₂CH₂CH₃), 21.8 (1C, CH₃ do *i*Pr), 21.4 (1C, CH₃ do *i*Pr), 15.3 (1C, CH₃ de um metilo), 15.0 (1C, CH₃ de um metilo), 13.7 (CH₂CH₂CH₂CH₃).

Experiência 10:

Síntese de (2*R*,3*R*,8*S*,9*S*)-2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-6-oxo-8-[(1*E*)-1-fenilhex-1-en-2-il]-1,4,7-trioxaspiro[4.4]nonano-9-carboxilato de propan-2-il (11**)** ^[1]



Submeteu-se o álcool **9** (0,26 g; 0,49 mmol) ao procedimento da experiência 6. Após purificação por cromatografia preparativa (Hexano/Acetato de Etilo – 80:20), obteve-se um sólido branco de **11** (106 mg; 75 %).

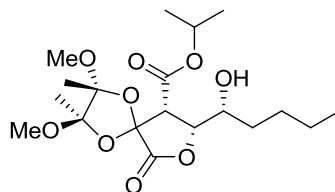
$[\alpha]_D^{20} - 84,9$ (c 1.32, CHCl_3)

^1H -RMN (CDCl_3): δ 7.32 (2H, m, Aromáticos -*o*), 7.21 (2H, m, Aromáticos -*m* e -*p*), 6.72 (1H, s, $\text{C}=\underline{\text{CH}}$), 5.24 (1H, d, $J=5.2$ Hz, H-8), 4.96 (1H, sept, $J=6.2$ Hz, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 3.47 (1H, d, $J=5.2$ Hz, H-9), 3.31 (3H, s, $\underline{\text{CH}}_3$ de um OMe), 3.28 (3H, s, $\underline{\text{CH}}_3$ de um OMe), 2.54 (1H, m, 1H do $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.00 (1H, m, 1H do $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.55 (3H, s, $\underline{\text{CH}}_3$ de um metilo), 1.47 (2H, m, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.47 (3H, s, $\underline{\text{CH}}_3$ de um metilo), 1.31 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_3$), 1.15 (3H, d, $J=6.2$ Hz, $\underline{\text{CH}}_3$ do *iPr*), 1.13 (3H, d, $J=6.3$ Hz, $\underline{\text{CH}}_3$ do *iPr*), 0.89 (3H, t, $J=7.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_3$).

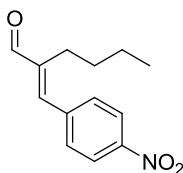
^{13}C -RMN (CDCl_3): δ 169.0 (1C, $\text{C}=\text{O}$), 166.3 (1C, $\text{C}=\text{O}$), 136.5 (1C, $\underline{\text{C}}=\text{CH}$), 134.6 (1C, quaternário Ar), 128.7 (2C, Aromáticos -*m*), 128.3 (2C, Aromáticos -*o*), 126.9 (1C, Aromático -*p*), 126.5 (1C, $\text{C}=\underline{\text{CH}}$), 110.2 (1C, C-2 ou C-3), 108.4 (1C, C-2 ou C-3), 105.3 (1C, C-5), 77.5 (1C, C-8), 69.3 (1C, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 56.8 (1C, C-9), 49.7 (1C, $\underline{\text{CH}}_3$ de um OMe), 49.3 (1C, $\underline{\text{CH}}_3$ de um OMe), 30.6 (1C, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 28.2 (1C, $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 22.8 (1C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_3$), 21.7 (1C, $\underline{\text{CH}}_3$ do *iPr*), 21.5 (1C, $\underline{\text{CH}}_3$ do *iPr*), 15.5 (1C, CH_3 de um metilo), 14.8 (1C, CH_3 de um metilo), 13.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_3$).

Experiência 11:

Tentativa de síntese de (2*R*,3*R*,8*R*,9*R*)-8-[(1*R*)-1-hidroxipentil]-2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-6-oxo-1,4,7-trioxaspiro[4.4]nonano-9-carboxilato de propan-2-il (12) ^[1]



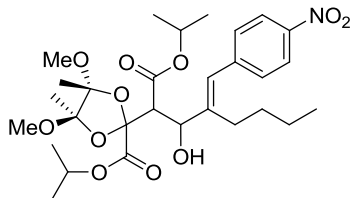
Colocou-se a lactona **10** (135 mg; 0,28 mmol) numa solução de metanol seco a -78°C , pela qual se fez passar ozono até a solução ficar azulada e de seguida fez-se passar oxigénio para remover o excesso de ozono. De seguida adicionou-se NaBH_4 (27 mg; 0,71 mmol). Após 15 minutos a -78°C adicionou-se uma solução saturada de NH_4Cl (2 mL) e extraiu-se com acetato de etilo (3x5 mL). Combinou-se as fases orgânicas, secou-se com MgSO_4 anidro e concentrou-se sob vácuo. Após purificação por cromatografia preparativa (Hexano/Acetato de Etilo – 80:20) concluiu-se que não se obteve o produto desejado.

Experiência 12:**Síntese de (2E)-2-[(4-nitrofenil)metilideno]hexanal (**14**)**

A uma suspensão do *p*-nitrobenzaldeído (905 mg; 14,973 mmol) em etanol destilado (15 mL) adicionou-se o hexanal destilado (500 mg; 4,991 mmol) e uma solução de NaOH (2,80 mL; 2M). Após uma hora à temperatura ambiente adicionou-se água destilada (10 mL) e extraiu-se com diclorometano (3x10 mL). Combinou-se as fases orgânicas, secou-se com MgSO₄ anidro e concentrou-se sob vácuo. Por purificação por cromatografia em coluna *flash* (Hexano/Acetato de Etilo – 95:5) obteve-se um sólido amarelo de **14** (900 mg; 77 %).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 9.61 (1H, s, H do aldeído), 8.31 (2H, d, J=8,8 Hz, Aromáticos), 7.63 (2H, d, J=8.7 Hz, Aromáticos), 7.26 (1H, s, C=CH), 2.51 (2H, dd, J=7.4 Hz, J=8.1 Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.44 (4H, m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.92 (3H, t, J=7.2 Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 194.8 (1C, CH do aldeído), 146.0 (1C, C=CH), 130.0 (2C, 2CH aromáticos), 124.0 (2C, 2CH aromáticos), 30.5 (1C, CH₂CH₂CH₂CH₃), 24.7 (1C, CH₂CH₂CH₂CH₃), 23.0 (1C, CH₂CH₂CH₂CH₃), 13.8 (1C, CH₂CH₂CH₂CH₃).

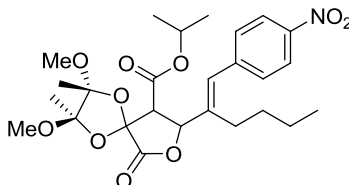
Experiência 13:**Síntese de (2R,3R)-5-[(4E)-3-hidroxi-4-[(4-nitrofenil)metilideno]-1-oxo-1-(propan-2-iloxi)octan-2-il]-2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-1,4-dioxolano-5-carboxilato de propan-2-il (**15**)**

Submeteu-se o dioxolano **3** (200 mg; 0,57 mmol) ao procedimento da experiência 5, usando como aldeído o composto **14** (295 mg, 1,26 mmol). Após purificação por cromatografia em coluna *flash* (Hexano/Acetato de Etilo – 95:5) obteve-se um resíduo viscoso incolor de **15** (102 mg; 31 %).

Devido à difícil interpretação do espectro de ^1H -RMN submeteu-se o álcool **15** à experiência 14 e aí caracterizou-se o composto obtido.

Experiência 14:

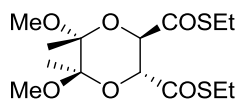
Síntese de (2*R*,3*R*)-2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-8-[(1*E*)-1-(4-nitrofenil)hex-1-en-2-il]-1,4,7-trioxaspiro[4.4]nonano-9-carboxilato de propan-2-il (16**)**



Submeteu-se o álcool **15** (102 mg; 0,18 mmol) ao procedimento da experiência 6. Após purificação por cromatografia preparativa (Hexano/Acetato de Etilo – 80:20), obteve-se um resíduo viscoso incolor de **16** (60 mg; 65 %).

^1H -RMN (CDCl_3): δ 8.20 (2H, d, $J=8.7$ Hz, Aromáticos), 7.35 (2H, d, $J=8.6$ Hz, Aromáticos), 6.78 (1H, s, $\text{C}=\underline{\text{CH}}$), 5.23 (1H, d, $J=5.2$ Hz, H-8), 5.00 (1H, sept, $J=6.3$ Hz, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 3.49 (3H, s, $\underline{\text{CH}}_3$ de um OMe), 3.41 (3H, s, $\underline{\text{CH}}_3$ de um OMe), 3.36 (1H, d, $J=5.2$ Hz, H-9), 2.51 (1H, m, 1H do $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.06 (1H, m, 1H do $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.50 (3H, s, $\underline{\text{CH}}_3$ de um metilo), 1.44 (3H, s, $\underline{\text{CH}}_3$ de um metilo), 1.44 (2H, m, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.33 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_3$), 1.17 (3H, d, $J=6.3$ Hz, $\underline{\text{CH}}_3$ do *i*Pr), 1.12 (3H, d, $J=6.3$ Hz, $\underline{\text{CH}}_3$ do *i*Pr), 0.87 (3H, t, $J=7.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_3$).

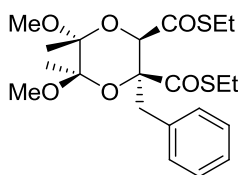
^{13}C -RMN (CDCl_3): δ 169.3 (1C, $\text{C}=\text{O}$), 165.8 (1C, $\text{C}=\text{O}$), 146.6 (1C, $\underline{\text{C}}=\text{CH}$), 143.4 (1C, quaternário Ar), 138.4 (1C, $\underline{\text{C}}-\text{NO}_2$), 129.5 (2C, Aromáticos), 124.8 (1C, $\text{C}=\underline{\text{CH}}$), 123.7 (2C, Aromáticos), 109.9 (1C, C-2 ou C-3), 109.6 (1C, C-2 ou C-3), 106.0 (1C, C-5), 77.3 (1C, C-8), 69.2 (1C, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 55.9 (1C, C-9), 49.8 (1C, $\underline{\text{CH}}_3$ de um OMe), 49.3 (1C, $\underline{\text{CH}}_3$ de um OMe), 30.3 (1C, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 28.2 (1C, $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 22.6 (1C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_3$), 21.8 (1C, $\underline{\text{CH}}_3$ do *i*Pr), 21.4 (1C, $\underline{\text{CH}}_3$ do *i*Pr), 15.3 (1C, $\underline{\text{CH}}_3$ de um metilo), 15.0 (1C, $\underline{\text{CH}}_3$ de um metilo), 13.7 (1C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_3$).

Experiência 15:**Síntese de (etilsulfanil)[(2*R*,3*R*,5*R*,6*R*)-5-[(etilsulfanil)carbonil]2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-1,4-dioxan-2-il]metanona (17)**

A uma solução de etanotiol (3,18 mL; 0,04 mol) em diclorometano seco (16 mL), a 0 °C, adicionou-se lentamente trietilalumínio (37 mL; 0,04 mol; 1M). Passados 30 minutos adicionou-se solução do dioxano **1** (5,00 g; 0,02 mol) em diclorometano seco (16 mL). Após duas horas à temperatura ambiente adicionou-se uma solução de HCl (10 %), até pH 6 e extraiu-se com éter etílico (3x5 mL). Combinou-se as fases orgânicas, secou-se com MgSO₄ anidro e concentrou-se sob vácuo. Por purificação por recristalização (hexano/acetato de etilo – 90:10) obteve-se um sólido branco de **16** (5,82 g; 96 %).

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 128,6 \text{ (c 1.00, CHCl}_3\text{)}$$

¹H-RMN (CDCl₃): δ 4.47 (2H, s, H-1 e H-2), 3.32 (6H, s, 2 CH₃ do OMe), 2.91 (4H, q, J=7.4 Hz, 2 CH₂ do COSEt), 1.36 (6H, s, 2 CH₃ dos metilos), 1.28 (6H, t, J=7.5 Hz, 2 CH₃ do COSEt).

Experiência 16:**Síntese de [(2*R*,3*R*,5*R*,6*R*)-5-benzil-6-[(etilsulfanil)carbonil]-2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-1,4-dioxan-2-il](etilsulfanil)metanona (18) ^[17]**

A uma solução de diisopropilamina (0,21 mL; 1,48 mmol) em THF seco (4 mL), a 0 °C, adicionou-se lentamente *n*-BuLi (0,78 mL; 1,25 mmol; 1,6M). Passados 15 minutos colocou-se a mistura reaccional a – 78 °C e adicionou-se uma solução do dioxano bis-tioéster **17** (200 mg; 0,57 mmol) em THF seco (3 mL). Passados 45 minutos adicionou-se uma solução de brometo de benzilo destilado (0,10 mL; 0,85 mmol) e HMPA (0,58 mL) em THF seco (1 mL). Após duas 2 horas, de –78 °C a 0 °C, adicionou-se uma solução saturada de NH₄Cl (5 mL) e extraiu-se com acetato de etilo (3x5 mL). Combinou-se as fases orgânicas, secou-se com MgSO₄ anidro e concentrou-se sob

vácuo. Por purificação por cromatografia preparativa (Hexano/Acetato de Etilo – 80:20) obteve-se um resíduo viscoso incolor de **18** (55 mg; 22 %).

$$[\alpha]_D^{20} - 62,3 \text{ (c 1.12, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

$$\nu_{\text{máx}} / \text{cm}^{-1}: 1679 \text{ (C=O), 1147-1052 (C-O-C).}$$

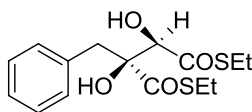
¹H-RMN (CDCl₃): δ 7.40 (2H, m, H-2' e H-6'), 7.23 (3H, m, H-3', H-4' e H-5'), 3.98 (1H, s, H-6), 3.38 (1H, d, J=14.2 Hz, 1H do –CH₂Ph), 3.33 (3H, s, CH₃ de um OMe), 3.25 (1H, d, J=14.1 Hz, –CH₂Ph), 2.96 – 2.77 (4H, m, 2 CH₂ do COSEt), 2.84 (3H, s, CH₃ de um OMe), 1.34 (3H, s, CH₃ de um metilo), 1.30 (3H, s, CH₃ de um metilo), 1.28 (6H, m, 2 CH₃ do COSEt).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 199.3 (1C, C=O), 198.9 (1C, C=O), 136.0 (1C, C-4'), 131.0 (2C, C-2' e C-6'), 127.6 (2C, C-3' e C-5'), 126.7 (1C, C-4'), 100.3 (1C, C-2 ou C-3), 99.6 (1C, C-2 ou C-3), 82.8 (1C, C-5), 73.2 (1C, C-6), 51.7 (1C, CH₃ de um OMe), 47.9 (1C, CH₃ de um OMe), 43.2 (1C, –CH₂Ph), 22.9 (1C, CH₂ do COSEt), 22.1 (1C, CH₂ do COSEt), 17.5 (2C, CH₃ dos metilos), 14.5 (1C, CH₃ do COSEt), 14.1 (1C, CH₃ do COSEt).

Análise elementar para C₂₁H₃₀O₆S₂: teórico – C 56.99, H 6.83, S 14.49; experimental – C 57.10, H 6.80, S 14.80.

Experiência 17:

Síntese de (2R, 3S)-1-(etilsulfanil)-3-[(etilsulfanil)carbonil]-2,3-dihidroxi-4-fenilbutan-1-ona (19) ^[17]



A uma solução do composto **18** (45 mg; 0,10 mmol) em diclorometano seco (0,50 mL) adicionou-se ácido trifluoracético (0,06 mL; 0,73 mmol) e água destilada (0,07 mL). Após três horas a refluxo evaporou-se o solvente. Por purificação por cromatografia preparativa (Hexano/Acetato de Etilo – 80:20) obteve-se um sólido branco de **19** (30 mg; 89 %).

$$[\alpha]_D^{20} + 15,0 \text{ (c 1.05, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

$$\nu_{\text{máx}} / \text{cm}^{-1}: 3471-3399 \text{ (OH), 1666 (C=O).}$$

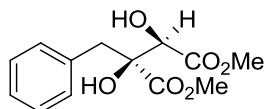
¹H-RMN (CDCl₃): δ 7.24 (5H, m, Aromáticos), 4.45 (1H, s, H-2), 3.27 (1H, d, J=13.8 Hz, H-4), 3.18 (1H, d, J=13.8 Hz, H-4), 2.90 (2H, m, CH₂ do etilo), 2.80 (2H, m, CH₂ do etilo), 1.26 (3H, t, J=7.5 Hz, CH₃ do etilo), 1.17 (3H, t, J=7.5 Hz, CH₃ do etilo).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 204.2 (1C quaternário, C=O), 201.5 (1C, C=O), 133.9 (1C quaternário, C-1'), 130.7 (2C, C-2' e C-6'), 128.3 (2C, C-3' e C-5'), 127.3 (1C, C-4'), 84.2 (1C, C-3), 79.7 (1C, C-2), 41.4 (1C, C-4), 23.3 (CH₂ do etilo), 23.2 (CH₂ do etilo), 14.2 (CH₃ do etilo), 14.1 (CH₃ do etilo).

Análise elementar para C₁₅H₂₀O₄S₂: teórico – C 54.85, H 6.14, S 19.53; experimental – C 54.70, H 6.41, S 19.50.

Experiência 18:

Síntese de (2S, 3R)-2-benzil-2,3-dihidroxibutanodioato de 1,4-dimetil (20) ^[17]



A uma solução do tioéster **19** (15 mg; 0,05 mmol) em metanol seco (1 mL), a 0 °C, adicionou-se lentamente metóxido de sódio (7 mg; 0,14 mmol). Após 20 minutos a 0 °C adicionou-se solução saturada de NH₄Cl (5 mL) e extraiu-se com acetato de etilo (3x5 mL). Combinou-se as fases orgânicas, secou-se com MgSO₄ anidro e concentrou-se sob vácuo. Por purificação por cromatografia preparativa (Hexano/Acetato de Etilo – 50:50) obteve-se um sólido branco de **20** (10 mg; 81 %).

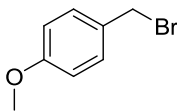
$$[\alpha]_D^{20} - 55,1 \text{ (c 0.45, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

$$\nu_{\text{máx}} / \text{cm}^{-1}: 3421\text{-}3261 \text{ (OH)}, 1758 \text{ e } 1741 \text{ (C=O)}.$$

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7.21 (5H, m, Aromáticos), 4.60 (1H, s, H-2), 3.76 (3H, s, CH₃ do metilo), 3.74 (3H, s, CH₃ do metilo), 3.36 (1H, d, J=13.8 Hz, H-4), 3.11 (1H, d, J=13.8 Hz, H-4).

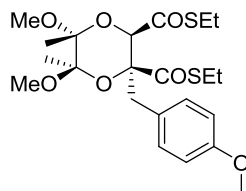
¹³C-RMN (CDCl₃): δ 173.2 (1C, C=O), 171.6 (1C, C=O), 135.0 (1C, C-1'), 130.1 (2C, C-2' e C-6'), 128.3 (2C, C-3' e C-5'), 127.1 (1C, C-4'), 80.1 (1C, C-3), 75.2 (1C, C-2), 52.9 (1C, CH₃ do éster metílico), 52.8 (1C, CH₃ do éster metílico), 41.4 (1C, C-4).

Análise elementar para C₁₃H₁₆O₆: teórico – C 58.20, H 6.01; experimental – C 58.00, H 5.91.

Experiência 19:**Síntese de 1-(bromometil)-4-metoxibenzeno (21)** ^[17]

A uma solução do álcool 4-metoxibenzilo (4,49 mL; 36,19 mmol) em diclorometano seco (35 mL), a 0 °C, adicionou-se lentamente PBr₃ (6,80 mL; 72,37 mmol). Após 12 horas à temperatura ambiente adicionou-se uma solução saturada de NaHCO₃ e ainda NaHCO₃ sólido e extraiu-se com diclorometano (3x40 mL). Combinou-se as fases orgânicas, secou-se com MgSO₄ anidro e concentrou-se sob vácuo. Por purificação por destilação de Kugelrohr (170 °C / 0.4 mmHg) obteve-se um sólido branco de **21** (6,89 g; 85 %).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7.32 (2H, d, J=8.7 Hz, Aromáticos), 6.86 (2H, d, J=8.7 Hz, Aromáticos), 4.50 (2H, s, -CH₂Br), 3.80 (3H, s, -OCH₃)

Experiência 20:**Síntese de (etilsulfanil)[(2R,3R,5R,6R)-2,3-dimetoxi-5-[(4-metoxifenil)metil]-2,3-dimetil-1,4-dioxan-2-il]metanona (22)**

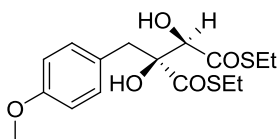
Submeteu-se o dioxano bis-tioéster **17** (300 mg; 0,85 mmol) ao procedimento da experiência 16, usando como halogeneto o brometo **21**, mas deixou-se a mistura reaccional uma hora a -78 °C. Após purificação por cromatografia em coluna *flash* (Hexano/Acetato de Etilo – 95:5 e 90:10) obteve-se um resíduo viscoso incolor de **22** (290 mg; 72 %).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7.32 (2H, d, J=8.6 Hz, Aromáticos), 6.79 (2H, d, J=8.6 Hz, Aromáticos), 3.99 (1H, s, H-6), 3.79 (3H, s, -PhOCH₃), 3.32 (3H, s, OCH₃), 3.32 (1H, d, J=14.3 Hz, 1H do -CH₂Ph-), 3.19 (1H, d, J=14.4 Hz, 1H do -CH₂Ph-), 2.95-2.71 (4H, m, 2 CH₂ do COSEt), 2.88 (3H, s, OCH₃), 1.34 (3H, s, CH₃ de um metilo), 1.30 (3H, s, CH₃ de um metilo), 1.28 (3H, t, J=7.4 Hz, CH₃ do COSEt), 1.27 (3H, t, J=7.4 Hz, CH₃ do COSEt).

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ 199.0 (1C, $\text{C}=\text{O}$), 198.9 (1C, $\text{C}=\text{O}$), 158.5 (1C, C-4'), 131.9 (2C, C-2' e C-6'), 128.1 (1C, C-1'), 113.0 (2C, C-3' e C-5'), 100.3 (1C, C-2 ou C-3), 99.6 (1C, C-2 ou C-3), 83.0 (1C, C-5), 73.3 (1C, C-6), 55.2 (1C, CH_3 de um OMe), 51.7 (1C, CH_3 de um OMe), 48.0 (1C, CH_3 de um OMe), 42.5 (1C, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 22.9 (1C, CH_2 do COSEt), 22.1 (1C, CH_2 do COSEt), 17.5 (2C, CH_3 dos metilos), 14.5 (1C, CH_3 do COSEt), 14.1 (1C, CH_3 do COSEt).

Experiência 21:

Síntese de (2R, 3S)-1-(etilsulfanil)-3-[(etilsulfanil)carbonil]-2,3-dihidroxi-4-(4-metoxifenil)butan-1-ona (23)



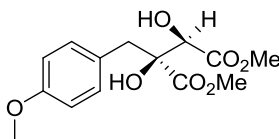
Submeteu-se o composto **22** (300 mg; 0,85 mmol) ao procedimento da experiência 17. Após purificação por cromatografia preparativa (Hexano/Acetato de Etilo – 80:20) obteve-se um sólido branco de **23** (85 mg; 67 %).

^1H -RMN (CDCl_3): δ 7.12 (2H, d, $J=8.6$ Hz, Aromáticos), 6.80 (2H, d, $J=8.6$ Hz, Aromáticos), 4.43 (1H, d, $J=7.4$ Hz, H-2), 3.77 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.22 (1H, d, $J=14.0$ Hz, 1H do $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.12 (1H, d, $J=14.0$ Hz, 1H do $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 2.92-2.86 (2H, m, CH_2 do COSEt), 2.85-2.78 (2H, m, CH_2 do COSEt), 1.26 (3H, t, $J=7.4$ Hz, 1 CH_3 do COSEt), 1.19 (3H, t, $J=7.4$ Hz, 1 CH_3 do COSEt).

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ 204.3 (1C, $\text{C}=\text{O}$), 201.5 (1C, $\text{C}=\text{O}$), 158.9 (1C, C-4'), 131.7 (2C, C-2' e C-6'), 125.7 (1C, C-1'), 113.7 (2C, C-3' e C-5'), 84.2 (1C, C-3), 79.6 (1C, C-2), 55.2 (1C, CH_3 de um OMe), 40.6 (1C, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 23.3 (1C, CH_2 do COSEt), 23.4 (1C, CH_2 do COSEt), 14.2 (1C, CH_3 do COSEt), 14.1 (1C, CH_3 do COSEt).

Experiência 22:

Síntese de (2R, 3S)- 2,3-dihidroxi-2-[(4-metoxifenil)metil]butanodioato de 1,4-dimetil (24)



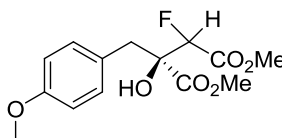
Submeteu-se o bis-tioéster **23** (172 mg; 0,48 mmol) ao procedimento da experiência 18. Após purificação por cromatografia preparativa (Hexano/Acetato de Etilo – 50:50) obteve-se um sólido branco de **24** (110 mg; 77 %).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7.08 (2H, d, J=8.7 Hz, Aromáticos), 6.80 (2H, d, J=8.7 Hz, Aromáticos), 4.55 (1H, d, J=8.5 Hz, H-2), 3.78 (3H, s, -OCH₃), 3.75 (3H, s, CH₃ do CO₂Me), 3.74 (3H, s, CH₃ do CO₂Me), 3.29 (1H, d, J=13.9 Hz, 1H do -CH₂Ph-), 3.05 (1H, d, J=13.9 Hz, 1H do -CH₂Ph-).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 173.3 (1C, C=O), 171.7 (1C, C=O), 158.7 (1C, C-4'), 131.2 (2C, C-2' e C-6'), 126.9 (1C, C-4'), 113.7 (2C, C-3' e C-5'), 80.1 (1C, C-3), 75.1 (1C, C-2), 55.2 (1C, CH₃ de um OMe), 52.9 (1C, CH₃ de um CO₂Me), 52.8 (1C, CH₃ de um CO₂Me), 40.6 (1C, -CH₂Ph-).

Experiência 23:

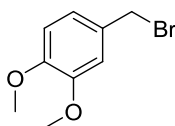
Tentativa de síntese (2R)-3-fluor-2-hidroxi-2-[(4-metoxifenil)metil]butanodioato de 1,4-dimetil (25) ^[25]



A uma solução do éster dimetílico **24** (20 mg; 0,07 mmol) em diclorometano seco (2 mL), a -78 °C, adicionou-se lentamente DAST (26 µL; 0,20 mmol). Deixou-se a temperatura subir até aos -20 °C. Após 12 horas a -20 °C adicionou-se uma solução saturada de NaHCO₃ (2 mL) e extraiu-se com diclorometano (3x5 mL). Combinou-se as fases orgânicas, secou-se com MgSO₄ anidro e concentrou-se sob vácuo. Após purificação e interpretação dos espectros de ¹H-RMN concluiu-se que não se obteve o produto desejado.

Experiência 24:

Síntese de 4-(bromometil)-1,2-dimetoxibenzeno (26)

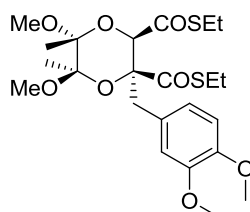


Submeteu-se o álcool 4,5-dimetoxibenzilo (2,00 g; 11,89 mmol) ao procedimento da experiência 19. Após purificação por destilação de Kugelrohr (170 °C / 0.4 mmHg) obteve-se um sólido branco de **26** (2,60 g; 95 %).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 6.94 (2H, m, Ar -*o*), 6.81 (1H, d, J=8.2 Hz, Ar -*m*), 4.50 (2H, s, -CH₂Br), 3.90 (3H, s, CH₃ de um OMe), 3.88 (3H, s, CH₃ de um OMe).

Experiência 25:

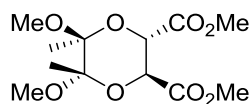
Tentativa de síntese de [(2*R*,3*R*,5*R*,6*R*)-5-[(3,4-dimetoxifenil)metil]-3-[(etilsulfanil)carbonil]-2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-1,4-dioxan-2-il](etilsulfanil) metanona (**27**)



Submeteu-se o dioxano bis-tioéster **17** (110 mg; 0,31 mmol) ao procedimento da experiência 16, usando como halogeneto o brometo **26**, mas deixou-se a mistura reaccional duas horas a -78 °C. Após purificação por cromatografia em coluna *flash* (Hexano/Acetato de Etilo – 95:5 e 90:10) concluiu-se que não se obteve o produto desejado.

Experiência 26:

Síntese de (2*S*, 3*S*, 5*S*, 6*S*)-2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-1,4-dioxano-5,6-dicarboxilato de dimetilo (**ent-1**)

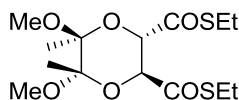


Submeteu-se o D-(+)-ácido tartárico (10,00 g; 66,63 mmol) ao procedimento da experiência 1. Após purificação por recristalização (Hexano/Acetato de Etilo – 90:10) obteve-se um sólido branco de **ent-1** (16,30 g, 84 %).

Caracterização semelhante à do composto **1**.

Experiência 27:

Síntese de (etilsulfanil)[(2*S*,3*S*,5*S*,6*S*)-3-[(etilsulfanil)carbonil]-2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-1,4-dioxan-2-il]metanona (ent-17)

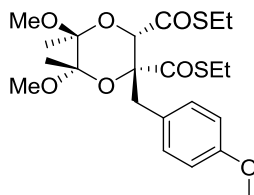


Submeteu-se o dioxano éster dimetílico **ent-1** ao procedimento da experiência 15, usando trimetilalumínio (3,71 mL; 7,41 mmol; 2M) como ácido de Lewis. Após purificação por cromatografia em coluna *flash* (Hexano/Acetato de etilo – 90:10) obteve-se um sólido branco de **ent-17** (0,85 g; 70 %).

Caracterização semelhante à do composto **17**.

Experiência 28:

Síntese de (etilsulfanil)[(2*R*,3*S*,5*S*,6*S*)-5-[(etilsulfanil)carbonil]-2,3-dimetoxi-5-[(4-metoxifenil)metil]-2,3-dimetil-1,4-dioxan-2-il]metanona (ent-22)

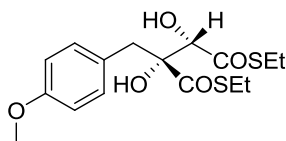


Submeteu-se o dioxano bis-tioéster **ent-17** (400 mg; 1,14 mmol) ao procedimento da experiência 16, usando como halogeneto o brometo **21**, mas deixou-se a mistura reaccional uma hora a -78 °C. Após purificação por cromatografia em coluna *flash* (Hexano/Acetato de Etilo – 95:5 e 90:10) obteve-se um resíduo viscoso incolor de **ent-22** (461 g; 86 %).

Caracterização semelhante à do composto **22**.

Experiência 29:

Síntese de (2*S*,3*R*)-1-(etilsulfanil)-3-[(etilsulfanil)carbonil]-2,3-dihidroxi-4-(4-metoxifenil)butan-1-ona (ent-23)

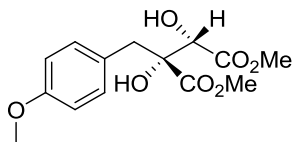


Submeteu-se o composto **ent-22** (450 mg; 0,95 mmol) ao procedimento da experiência 17. Após purificação por cromatografia em coluna *flash* (Hexano/Acetato de Etilo – 80:20) obteve-se um sólido branco de **ent-23** (166 mg; 50 %).

Caracterização semelhante à do composto **23**.

Experiência 30:

Síntese de (2*R*, 3*S*)-2,3-dihidroxi-2-[(4-metoxifenil)metil]butanodioato de 1,4-dimetil (ent-24)

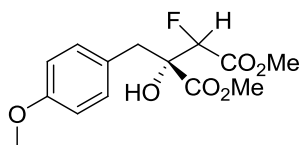


Submeteu-se o bis-tioéster **ent-23** (160 mg; 0,45 mmol) ao procedimento da experiência 18. Após purificação por cromatografia preparativa (Hexano/Acetato de Etilo – 50:50) obteve-se um sólido branco de **ent-24** (90 mg; 68 %).

Caracterização semelhante à do composto **24**.

Experiência 31:

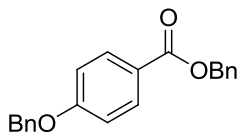
Tentativa de síntese de (2*S*)-3-fluor-2-hidroxi-2-[(4-metoxifenil)metil]butanodioato de 1,4-dimetil (ent-25) ^[19]



A uma solução do éster dimetílico **ent-24** (25 mg; 0,08 mmol) em diclorometano seco (2 mL), a -78 °C, adicionou-se uma solução de XtalFluor-E (29 mg; 0,13 mmol) e DBU (20 µL; 0,13 mmol) em diclorometano seco (1 mL). Após 15 minutos deixou-se a temperatura subir até à temperatura ambiente. Após 12 horas adicionou-se uma solução saturada de NaHCO₃ (2 mL) e extraiu-se com diclorometano (3x5 mL). Combinou-se as fases orgânicas, secou-se com MgSO₄ anidro e concentrou-se sob vácuo. Após purificação e interpretação dos espectros de ¹H-RMN concluiu-se que não se obteve o produto desejado.

Experiência 32:

Síntese de 4-(benziloxi)benzoato de benzilo (28) ^[30]



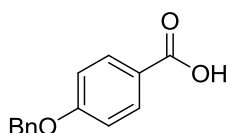
A uma solução de ácido 4-hidroxibenzóico (2,00 g; 14,48 mmol) em acetona (100 mL) adicionou-se K_2CO_3 (30,00 g; 0,22 mol) e brometo de benzilo (43,44 mL; 5,17 mmol). Após 24 horas em refluxo adicionou-se água destilada até dissolver totalmente o K_2CO_3 e extraiu-se com diclorometano (3x50 mL). Combinou-se as fases orgânicas, secou-se com $MgSO_4$ anidro e concentrou-se sob vácuo. Por purificação por cromatografia em coluna *flash*, (Hexano/Acetato de Etilo – 90:10) obteve-se um sólido branco de **28** (4,59 g; 99 %).

1H -RMN ($CDCl_3$): δ 8.03 (2H, d, $J=8.8$ Hz, H-2 e H-6), 7.38 (10H, m, Ar dos benzilos), 6.99 (2H, d, $J=8.8$ Hz, H-3 e H-5), 5.33 (2H, s, $-(C=O)OCH_2Ph$), 5.11 (2H, s, $-PhOCH_2Ph$).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$): δ 166.2 (C, C=O), 162.6 (1C, C-4), 136.3 (1C, C-1' ou C-1''), 136.2 (1C, C-1' ou C-1''), 131.8 (2C, C-3 e C-5), 128.7 (2C, $2CH$ aromáticos de um benzilo), 128.6 (2C, $2CH$ aromáticos de um benzilo), 128.3 (1C, C-4' ou C-4''), 128.2 (1C, C-4' ou C-4''), 128.1 (2C, $2CH$ aromáticos de um benzilo), 127.5 (2C, $2CH$ aromáticos de um benzilo), 122.8 (1C, C-1), 114.5 (2C, C-2 e C-6), 70.1 (1C, CH_2 de um benzilo), 66.4 (1C, CH_2 de um benzilo).

Experiência 33:

Síntese de ácido 4-(benziloxi)benzóico (**29**) ^[31]



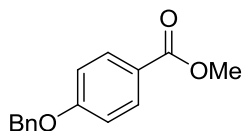
A uma solução do composto **28** (960 mg; 3,02 mmol) em etanol (6 mL) adicionou-se uma solução de NaOH (5 mL; 2 M). Após uma hora a refluxo evaporou-se o etanol, adicionou-se água destilada até dissolver os cristais formados, e algumas gotas de H_2SO_4 concentrado até precipitar o produto. Filtrou-se o sólido obtido e fizeram-se lavagens sucessivas com água destilada. Sem qualquer purificação adicional obteve-se um sólido branco de **29** (600 mg; 87 %).

1H -RMN ($CDCl_3$): δ 8.06 (2H, d, $J=8.9$ Hz, H-2 e H-6), 7.38 (5H, m, Ar do benzilo), 7.02 (2H, d, $J=8.9$ Hz, H-3 e H-5), 5.14 (2H, s, $-CH_2Ph$).

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ 170.3 (1C, C=O), 163.1 (1C, C-4), 136.1 (1C, C-1'), 132.4 (2C, C-3 e C-5), 128.7 (2C, C-3' e C-5'), 128.3 (1C, C-4'), 127.5 (2C, C-2' e C-6'), 121.8 (1C, C-1), 114.6 (2C, C-2 e C-6), 70.2 (1C, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$).

Experiência 34:

Síntese de 4-(benziloxi)benzoato de metilo (**30**)



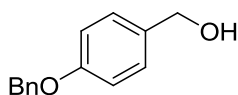
A uma solução do ácido **29** (2,00 g; 8,76 mmol) em DMF (44 mL), a 0 °C, adicionou-se, gota a gota, diazometano. Após 15 minutos a 0 °C adicionou-se e evaporou-se o solvente. Sem purificação adicional obteve-se um sólido branco de **30** (3,00 g; 98 %).

^1H -RMN (CDCl_3): δ 7.99 (2H, d, $J=8.9$ Hz, H-2 e H-6), 7.40 (5H, m, Ar do benzilo), 6.99 (2H, d, $J=8.9$ Hz, H-3 e H-5), 5.12 (2H, s, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$), 3.88 (3H, s, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ do OMe).

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ 166.8 (1C, C=O), 162.5 (1C, C-4), 136.3 (1C, C-1'), 131.6 (2C, C-3 e C-5), 128.7 (2C, C-3' e C-5'), 128.2 (1C, C-4'), 127.5 (2C, C-2' e C-6'), 122.8 (1C, C-1), 114.5 (2C, C-2 e C-6), 70.1 (1C, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$), 51.9 (1C, CH_3 do OMe).

Experiência 35:

Síntese de [4-(benziloxi)fenil]metanol (**31**)



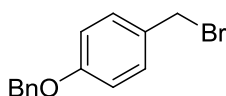
A uma solução do composto **30** (500 mg; 2,06 mmol) em THF (6 mL), a 0 °C, adicionou-se lentamente LiAlH_4 (0,18 g; 4,75 mmol). Após uma hora a 0 °C adicionou-se uma solução de HCl (2M) e extraiu-se com éter etílico. Sem qualquer purificação adicional obteve-se um sólido branco de **31** (420 mg; 95 %).

^1H -RMN (CDCl_3): δ 7.39 (5H, m, Ar do benzilo), 7.29 (2H, d, $J=8.7$ Hz, H-2 e H-6), 6.98 (2H, d, $J=8.9$ Hz, H-3 e H-5), 5.07 (2H, s, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$), 4.60 (2H, d, $J=4.0$ Hz, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ 158.4 (1C, C-4), 137.0 (1C, C-1'), 133.4 (1C, C-1), 128.7 (2C, C-2 e C-6), 128.6 (2C, 2CH do benzilo), 128.0 (1C, C-4'), 127.4 (2C, 2CH do benzilo), 115.0 (2C, C-3 e C-5), 70.1 (1C, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 65.1 (1C, $-\text{CH}_2\text{OH}$).

Experiência 36:

Síntese de 1-(benziloxi)-4-(bromometil)benzeno (32)



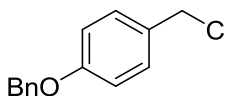
Submeteu-se o álcool **31** (920 mg; 4,29 mmol) ao procedimento da experiência 19 e sem qualquer purificação adicional obteve-se um sólido branco de **32** (1,19 g; 100 %).

^1H -RMN (CDCl_3): δ 7.39 (5H, m, Ar do benzilo), 7.32 (2H, d, $J=8.6$ Hz, H-2 e H-6), 6.94 (2H, d, $J=8.7$ Hz, H-3 e H-5), 5.06 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 4.50 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{Br}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ 158.9 (1C, C-4), 136.7 (1C, C-1'), 130.5 (2C, 2CH C-3 e C-5), 130.2 (1C, C-1), 128.7 (2C, C-3' e C-5'), 128.1 (1C, C-4'), 127.5 (2C, C-2' e C-6'), 115.2 (2C, C-2 e C-6), 70.1 (1C, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), δ 33.9 (1C, $-\text{CH}_2\text{Br}$).

Experiência 37:

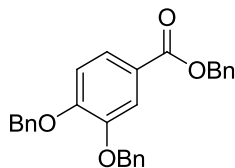
Síntese de 1-(benziloxi)-4-(clorometil)benzeno (33)



A uma solução do álcool **31** (500 mg; 2,33 mmol) em diclorometano seco (8 mL), a 0 °C, adicionou-se lentamente SOCl_2 (0,27 mL; 3,50 mmol). Após 4 horas a 0 °C adicionou-se tolueno seco e concentrou-se a mistura sob vácuo. Sem qualquer purificação adicional obteve-se um sólido branco de **33** (540 mg; 99 %).

^1H -RMN (CDCl_3): δ 7.39 (5H, m, Ar do benzilo), 7.31 (2H, d, $J=8.6$ Hz, H-2 e H-6), 6.95 (2H, d, $J=8.7$ Hz, H-3 e H-5), 5.07 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 4.57 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{Cl}$).

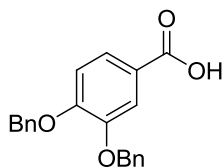
^{13}C -RMN (CDCl_3): δ 158.9 (1C, C-4), 136.7 (1C, C-1'), 130.1 (2C, C-3 e C-5), 130.0 (1C, C-1), 128.6 (2C, C-3' e C-5'), 128.0 (1C, C-4'), 127.5 (2C, C-2' e C-6'), 115.1 (2C, C-2 e C-6), 70.1 (1C, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 46.3 (1C, $-\text{CH}_2\text{Cl}$).

Experiência 38:**Síntese de 3-4-bis(benziloxi)benzoato de benzilo (34)**

Submeteu-se o ácido 3,4-dihidroxibenzoico (1,00 g; 6,49 mmol) ao procedimento da experiência 32. Após purificação por cromatografia em coluna *flash*, (Hexano/Acetato de Etilo – 90:10) obteve-se um sólido branco de **34** (1,45 g; 69 %).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7.66 (2H, m, H-2 e H-6), 7.38 (15H, m, Ar dos benzilos), 6.92 (1H, d, J=9.0 Hz, H-3), 5.31 (2H, s, -(C=O)OCH₂Ph), 5.22 (2H, s, -CH₂Ph), 5.19 (2H, s, -CH₂Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 166.1 (1C, C=O), 153.0 (1C, C-4 ou C-5), 148.3 (1C, C-4 ou C-5), 136.8 (1C, quaternário de um benzilo), 136.5 (1C, quaternário de um benzilo), 136.2 (1C, quaternário de um benzilo), 128.6 (2C, 2CH de um benzilo), 128.6 (2C, 2CH de um benzilo), 128.5 (2C, 2CH de um benzilo), 128.2 (1C, CH -*p* de um benzilo), 128.1 (1C, C-3), 128.0 (1C, CH -*p* de um benzilo), 127.9 (1C, CH -*p* de um benzilo), 127.4 (2C, 2CH de um benzilo), 127.1 (2C, 2CH de um benzilo), 124.2 (2C, 2CH de um benzilo), 123.0 (1C, C-1), 115.6 (1C, C-2 ou C-6), 113.2 (1C, C-2 ou C-6), 71.2 (1C, -CH₂Ph), 70.8 (1C, -CH₂Ph), 66.5 (1C, -CH₂Ph).

Experiência 39:**Síntese de ácido 3,4-(benziloxi)benzoico (35)**

Submeteu-se o composto **34** (1,00 g; 2,36 mmol) ao procedimento da experiência 33 e sem qualquer purificação adicional obteve-se um sólido branco de **35** (700 mg; 89 %).

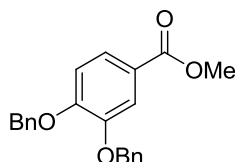
¹H-RMN (CDCl₃): δ 7.69 (2H, m, H-2 e H-6), 7.46 (4H, m, Ar -*o* dos benzilos), 7.35 (6H, m, Ar -*m* e -*p* dos benzilos), 6.96 (1H, d, J=8.4 Hz, H-3), 5.24 (2H, s, -CH₂Ph), 5.21 (2H, s, -CH₂Ph).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 170.2 (1C, C=O), 153.6 (1C, C-4 ou C-5), 148.3 (1C, C-4 ou C-5), 136.7 (1C, quaternário de um benzilo), 136.4 (1C, quaternário de um benzilo),

128.6 (2C, 2 $\underline{\text{C}}\text{H}$ de um benzilo), 128.5 (2C, 2 $\underline{\text{C}}\text{H}$ de um benzilo), 128.0 (1C, $\underline{\text{C}}\text{H}$ -*p* de um benzilo), 127.9 (1C, $\underline{\text{C}}\text{H}$ -*p* de um benzilo), 127.4 (2C, 2 $\underline{\text{C}}\text{H}$ de um benzilo), 127.1 (2C, 2 $\underline{\text{C}}\text{H}$ de um benzilo), 124.9 (1C, C-3), 121.9 (1C, C-1), 115.8 (1C, C-2 ou C-6), 113.1 (1C, C-2 ou C-6), 71.2 (1C, - $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$), 70.8 (1C, - $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$).

Experiência 40:

Síntese de 3,4-bis(benziloxi)benzoato de metilo (36)



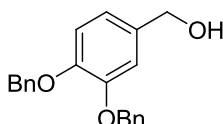
Submeteu-se o ácido **35** (200 mg; 0,60 mmol) ao procedimento da experiência 34 e sem qualquer purificação adicional obteve-se um sólido branco de **36** (208 mg; 100 %).

^1H -RMN (CDCl_3): δ 7.63 (2H, m, H-2 e H-6), 7.45 (4H, m, Ar -*o* dos benzilos), 7.34 (6H, m, Ar -*m* e -*p* dos benzilos), 6.93 (1H, d, $J=8.3$ Hz, H-3), 5.22 (2H, s, - $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$), 5.19 (2H, s, - $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$), 3.87 (3H, s, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ do OMe).

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ 166.8 (1C, C=O), 152.9 (1C, C-4 ou C-5), 148.3 (1C, C-4 ou C-5), 136.8 (1C, quaternário de um benzilo), 136.6 (1C, quaternário de um benzilo), 128.6 (2C, 2 $\underline{\text{C}}\text{H}$ de um benzilo), 128.5 (2C, 2 $\underline{\text{C}}\text{H}$ de um benzilo), 128.0 (1C, $\underline{\text{C}}\text{H}$ -*p* de um benzilo), 127.9 (1C, $\underline{\text{C}}\text{H}$ -*p* de um benzilo), 127.4 (2C, 2 $\underline{\text{C}}\text{H}$ de um benzilo), 127.1 (2C, 2 $\underline{\text{C}}\text{H}$ de um benzilo), 124.0 (1C, C-3), 123.1 (1C, C-1), 115.5 (1C, C-2 ou C-6), 113.2 (1C, C-2 ou C-6), 71.2 (1C, - $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$), 70.8 (1C, - $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$), 52.0 (1C, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ do OMe).

Experiência 41:

Síntese de [3,4-bis(benziloxi)fenil]metanol (37)



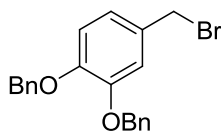
Submeteu-se o éster metílico **36** (330 mg; 0,95 mmol) ao procedimento da experiência 35 e sem purificação adicional obteve-se um sólido branco de **37** (285 mg; 94 %).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7.45 (4H, t, J=7.4 Hz, Ar -*o* dos benzilos), 7.36 (6H, m, Ar -*m* e -*p* dos benzilos), 7.00 (1H, d, J=8.3 Hz, H-3), 6.95-6.85 (2H, m, H-2 e H-6), 5.17 (2H, s, -CH₂Ph), 5.16 (2H, s, -CH₂Ph), 4.57 (2H, d, J=4.9 Hz, -CH₂OH).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 149.2 (1C, C-4 ou C-5), 148.5 (1C, C-4 ou C-5), 137.3 (1C, quaternário de um benzilo), 137.2 (1C, quaternário de um benzilo), 134.4 (1C, C-1), 128.5 2C, 2CH de um benzilo), 128.5 2C, 2CH de um benzilo), 127.8 (1C, CH -*p* de um benzilo), 127.7 (1C, CH -*p* de um benzilo), 127.3 (2C, 2CH de um benzilo), 127.2 (2C, 2CH de um benzilo), 120.2 (1C, C-3), 115.2 (1C, C-2 ou C-6), 114.1 (1C, C-2 ou C-6), 71.4 (1C, -CH₂Ph), 71.3 (1C, -CH₂Ph), 65.2 (1C, -CH₂OH).

Experiência 42:

Síntese de 1,2-bis(benziloxi)-4-(bromometil)benzeno (38)



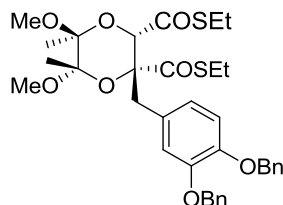
Submeteu-se o álcool **37** (200 mg; 0,62 mmol) ao procedimento da experiência 19 e sem qualquer purificação obteve-se um sólido branco de **38** (220 mg; 92 %).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7.41 (4H, m, Ar -*o* dos benzilos), 7.34-7.23 (6H, m, Ar -*m* e -*p* dos benzilos), 6.95 (1H, d, J=1.9 Hz, H-3), 6.86-6.80 (2H, m, H-2 e H-6), 5.01 (2H, s, -CH₂Ph), 5.08 (2H, s, -CH₂Ph), 4.37 (2H, s, -CH₂Br).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 149.2 (1C, C-4 ou C-5), 148.5 (1C, C-4 ou C-5), 137.3 (1C, quaternário de um benzilo), 137.2 (1C, quaternário de um benzilo), 134.4 (1C, C-1), 128.5 2C, 2CH de um benzilo), 128.5 2C, 2CH de um benzilo), 127.8 (1C, CH -*p* de um benzilo), 127.7 (1C, CH -*p* de um benzilo), 127.3 (2C, 2CH de um benzilo), 127.2 (2C, 2CH de um benzilo), 120.2 (1C, C-3), 115.2 (1C, C-2 ou C-6), 114.1 (1C, C-2 ou C-6), 71.4 (1C, -CH₂Ph), 71.3 (1C, -CH₂Ph), 34.1 (1C, -CH₂Br).

Experiência 43:

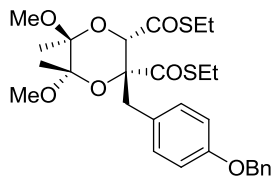
Tentativa de síntese de [(2*R*,3*S*,5*S*,6*S*)-5-[[3,4-bis(benziloxi)fenil]metil]-6-[(etilsulfanil)carbonil]-2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-1,4-dioxan-2-il](etilsulfanil)metanona (39)



Submeteu-se o dioxano bis-tioéster **ent-17** (50 mg; 0,14 mmol) ao procedimento da experiência 16, usando como halogeneto o brometo **38**, mas deixou-se a mistura reaccional uma hora e 30 minutos a -78 °C. Após purificação por cromatografia em coluna *flash* (Hexano/Acetato de Etilo – 95:5 e 90:10) concluiu-se que não se tinha obtido o produto desejado.

Experiência 44:

Síntese de [(2*R*,3*S*,5*S*,6*S*)-5-[[4-(benziloxi)fenil]metil]-6-[(etilsulfanil)carbonil]-2,3-dimetoxi-2,3-dimetil-1,4-dioxan-2-il](etilsulfanil)metanona (41)



Submeteu-se o dioxano bis-tioéster **ent-17** (400 mg; 1,13 mmol) ao procedimento da experiência 16, usando como halogeneto o brometo **32**, deixou-se a mistura reaccional uma hora a -78 °C. Após purificação por cromatografia em coluna *flash* (Hexano/Acetato de Etilo – 95:5 e 90:10) obteve-se um resíduo viscoso incolor de **41** (520 mg; 86 %).

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 35,9 \text{ (c 1.35, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

$$\nu_{\text{máx}} / \text{cm}^{-1}: 1679 \text{ (C=O), } 1051 \text{ e } 1145 \text{ (C-O-C).}$$

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7.37 (7H, m, Aromáticos), 6.87 (2H, d, J=8.7 Hz, Aromáticos), 5,05 (2H, s, -OCH₂Ph), 3.99 (1H, s, H-2), 3.32 (3H, s, OCH₃), 3.32 (1H, d, J=14.3 Hz, -CH₂C₆H₄OBn), 3.19 (1H, d, J=14.3 Hz, -CH₂C₆H₄OBn), 2.95-2.74 (4H, m, 2 CH₂ do

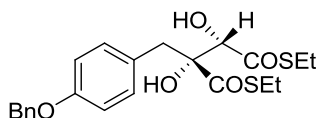
COSEt), 2.85 (3H, s, OCH₃), 1.33 (3H, s, CH₃), 1.30 (3H, s, CH₃), 1.27 (3H, t, J=7.4 Hz, CH₃ do COSEt), 1.26 (3H, t, J=7.5 Hz, CH₃ do COSEt).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 199.3 (1C, C=O), 198.9 (1C, C=O), 157.7 (1C, C-4'), 137.2 (1C, C-1''), 132.0 (2C, C-3' e C-5'), 128.5 (2C, C-3'' e C-5''), 128.4 (1C, C1'), 127.9 (1C, C-4''), 127.4 (2C, C-2'' e C-6''), 114.1 (2C, C-2' e C-6'), 100.3 (1C, C-5 ou C-6), 99.6 (1C, C-5 ou C-6), 83.0 (1C, C-3), 73.2 (1C, C-2), 69.9 (1C, -OCH₂Ph), 51.7 (1C, CH₃ de um OCH₃), 48.0 (1C, CH₃ de um OCH₃), 42.5 (1C, -CH₂C₆H₄OBn), 22.9 (1C, CH₂ de um etilo), 22.1 (1C, CH₂ de um grupo etilo), 17.6 (1C, CH₃ de um metilo), 17.5 (1C, CH₃ de um metilo), 14.5 (1C, CH₃ de um COSEt), 14.1 (1C, CH₃ de um COSEt).

Análise elementar para C₂₈H₃₆O₇S₂: teórico – C 61.29, H 6.61, S 11.69; experimental – C 61.29, H 6.61, S 11.69.

Experiência 45:

Síntese de (2R, 3R)-4-[4-(benziloxi)fenil]-1-(etilsulfanil)-3-[(etilsulfanil)carbonil]-2,3-dihidroxibutan-1-ona (42)



Submeteu-se o composto **41** (350 mg; 0,64 mmol) ao procedimento da experiência 17. Após purificação por cromatografia preparativa (Hexano/Acetato de Etilo – 80:20) obteve-se um sólido branco de **42** (254 mg; 92 %).

$[\alpha]_D^{20} - 23,7$ (c 0.9, CH₂Cl₂)

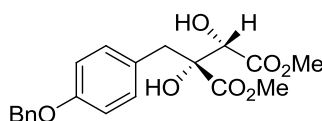
$\nu_{\text{máx}} / \text{cm}^{-1}$: 3440-3241 (OH), 1668 (C=O), 1241 (C-O-C).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7.37 (5H, m, aromáticos do benzilo), 7.12 (2H, d, J=8.6 Hz, H-3' e H-5'), 6.87 (2H, d, J=8.6 Hz, H-2' e H-6'), 5.02 (2H, s, -OCH₂Ph), 4.43 (1H, s, H-2), 3.21 (1H, d, J=13.9 Hz, H-4), 3.13 (1H, d, J=13.9 Hz, H-4), 2.88 (2H, m, CH₂ do COSEt), 2.80 (2H, m, CH₂ do COSEt), 1.24 (3H, t, J=7.4 Hz, CH₃ do COSEt), 1.17 (3H, t, J=7.4 Hz, CH₃ do COSEt).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 204.2 (1C, C=O), 201.5 (1C, C=O), 158.1 (1C, C-4'), 137.0 (1C, C-1''), 131.8 (2C, C-3' e C-5'), 128.6 (2C, C-3'' e C-5''), 128.0 (1C, C-4''), 127.5 (2C, C-2'' e C-6''), 126.1 (1C, C-1'), 114.1 (2C, C-2' e C-6'), 84.3 (1C, C-3), 79.7 (1C, C-2), 69.9 (1C, -OCH₂Ph), 40.6 (1C, -CH₂C₆H₄OBn), 23.3 (1C, CH₂ do COSEt), 23.2 (1C, CH₂ do COSEt), 14.3 (1C, CH₃ do COSEt), 14.1 (1C, CH₃ do COSEt).

Experiência 46:

Síntese de (2R, 3S)-2-[[4-(benziloxy)fenil]metil]-2,3-dihidroxiбутanodiató de 1,4-dimetil (43)



Submeteu-se o bis-tioéster **42** (53 mg; 0,12 mmol) ao procedimento da experiência 18. Após purificação por cromatografia preparativa (Hexano/Acetato de Etilo – 50:50) obteve-se um sólido branco de **43** (40 mg; 88 %).

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 47,5 \text{ (c 0.125, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

$$\nu_{\text{máx}} / \text{cm}^{-1}: 3488\text{--}3374 \text{ (OH)}, 1639 \text{ (C=O)}, 1242 \text{ (C-O-C)}.$$

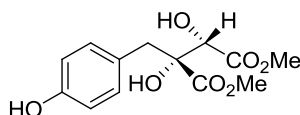
¹H-RMN (CDCl₃): δ 7.38 (5H, m, aromáticos do benzilo), 7.08 (2H, d, J=8.6 Hz, H-3' e H-5'), 6.88 (2H, d, J=8.6 Hz, H-2' e H-6'), 5.02 (2H, s, -OCH₂Bn), 4.55 (1H, d, J=8.5 Hz, H-2), 3.76 (3H, s, CH₃ de um CO₂Me), 3.74 (3H, s, CH₃ de um CO₂Me), 3.29 (1H, d, J=13.9 Hz, 1H do -CH₂C₆H₄OBn), 3.05 (1H, d, J=13.9 Hz, 1H do -CH₂C₆H₄OBn).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 173.3 (1C, C=O), 171.7 (1C, C=O), 158.0 (1C, C-4'), 137.0 (1C, C-1''), 131.1 (2C, C-3' e C-5'), 128.6 (2C, C-2'' e C-6''), 128.0 (1C, C-4''), 127.5 (2C, C-2'' e C-6''), 127.2 (1C, C-1'), 114.7 (2C, C-2' e C-6'), 80.1 (1C, C-3), 75.1 (1C, C-2), 69.9 (1C, -OCH₂Ph), 52.9 (1C, CH₃ do CO₂Me), 52.8 (1C, CH₃ do CO₂Me), 40.6 (1C, -CH₂C₆H₄OBn).

Análise elementar para C₂₀H₂₂O₇: teórico – C 64.16, H 5.92; experimental – C 64.40, H 5.85.

Experiência 47:

Síntese de (2R, 3S)-2,3-dihidroxi-2-[(4-hidroxifenil)metil]butanodioato de 1,4-dimetil (44)



A uma suspensão de Pd/C 10 % (30 mg) em acetato de etilo (2 mL) adicionou-se o éster dimetílico **47** (40 mg; 0,11 mmol) também em acetato de etilo (3 mL). Deixou-se a mistura reaccional a 50 psi, durante aproximadamente 4 horas. De seguida filtrou-se a

mistura através de celite e concentrou-se sob vácuo. Sem qualquer purificação adicional obteve-se um sólido branco de **44** (30 mg; 100 %).

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 52,0 \text{ (c 0.25, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

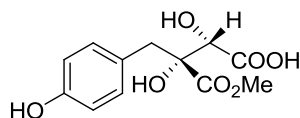
$$\nu_{\text{máx}} / \text{cm}^{-1}: 3440\text{-}3262 \text{ (OH)}, 1739 \text{ (C=O)}.$$

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7.00 (2H, d, J=8.5 Hz, H-3' e H-5'), 6.69 (2H, d, J=8.5 Hz, H-2' e H-6'), 4.56 (1H, s, H-2), 3.74 (3H, s, CH₃ de um CO₂Me), 3.73 (3H, s, CH₃ de um CO₂Me), 3.26 (1H, d, J=14.0 Hz, 1H do -CH₂C₆H₄OH), 3.04 (1H, d, J=14.0 Hz, 1H do -CH₂C₆H₄OH).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 173.4 (1C, C=O), 171.7 (1C, C=O), 155.0 (1C, C-4'), 131.2 (2C, C-3' e C-5'), 126.6 (1C, C-1'), 115.3 (2C, C-2' e C-6'), 80.3 (1C, C-3), 75.2 (1C, C-2), 52.9 (2C, CH₃ dos CO₂Me), 40.6 (1C, -CH₂C₆H₄OH).

Experiência 48:

Síntese de ácido (2S, 3R)-2,3-dihidroxi-3-[(4-hidroxifenil)metil]-4-metoxi-4-oxobutanóico (45)



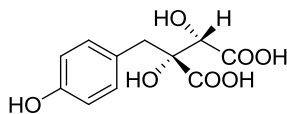
A uma solução do éster dimetílico **44** (30 mg; 0,11 mmol) em metanol destilado (2 mL) adicionou-se uma solução de KOH (0,11 mL; 0,21 mmol; 2M). Após as 12 horas a refluxo adicionou-se resina Dowex-H⁺, previamente ativada, até o pH da mistura reaccional ficar próximo de 1. De seguida, filtrou-se a resina e efetuou-se lavagens com água destilada e concentrou-se a solução sob vácuo. Sem qualquer purificação adicional obteve-se um resíduo viscoso amarelo de **45** (26 mg; 91 %).

¹H-RMN (D₂O): δ 6.99 (2H, d, J=8.5 Hz, H-3' e H-5'), 6.73 (2H, d, J=8.5 Hz, H-2' e H-6'), 4.59 (1H, s, H-2), 3.58 (3H, s, CH₃ de um CO₂Me), 3.02 (2H, s, 1H do -CH₂C₆H₄OH).

¹³C-RMN (D₂O): δ 174.4 (1C, C=O), 174.3 (1C, C=O), 154.5 (1C, C-4'), 131.4 (2C, C-3' e C-5'), 126.9 (1C, C-1'), 115.1 (2C, C-2' e C-6'), 81.0 (1C, C-3), 75.0 (1C, C-2), 52.6 (1C, CH₃ do CO₂Me), 40.8 (1C, -CH₂C₆H₄OH).

Experiência 49:

Síntese de ácido (2*R*,3*S*)-2,3-dihidroxi-2-[(4-hidroxifenil)metil]butanodióico (46)



Submeteu-se o éster dimetílico **44** (53 mg; 0,12 mmol) ao procedimento da experiência 48 mas usando água destilada como solvente. Sem qualquer purificação adicional obteve-se um resíduo viscoso amarelo de **46** (63 mg; 81 %).

$$[\alpha]_D^{20} + 45,5 \text{ (c 1.16, MeOH)}$$

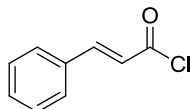
$$\nu_{\text{máx}} / \text{cm}^{-1}: 3424\text{-}3262 \text{ (OH)}, 1725 \text{ (C=O)}.$$

¹H-RMN (D₂O): δ 6.99 (2H, d, J=8.6 Hz, prótons aromáticos), 6.67 (2H, d, J=8.6 Hz, prótons aromáticos), 4.55 (1H, s, H-2), 2.98 (1H, d, J=14.0 Hz, 1H do -CH₂C₆H₄OH), 2.93 (1H, d, J=14.0 Hz, 1H do -CH₂C₆H₄OH).

¹³C-RMN (D₂O): δ 175.6 (1C, C=O), 174.2 (1C, C=O), 154.5 (1C, C-4'), 131.5 (2C, C-3' e C-5'), 126.9 (1C, C-1'), 115.1 (2C, C-2' e C-6'), 80.6 (1C, C-3), 74.7 (1C, C-2), 40.4 (1C, -CH₂C₆H₄OH).

Experiência 50:

Síntese de cloreto de (2*E*)-3-fenilprop-2-enoil (47)



Ao ácido cinâmico (2,00 g; 13,50 mmol) adicionou-se o SOCl₂ (9,43 mL). Após duas horas a refluxo adicionou-se tolueno e concentrou-se sob vácuo. Sem qualquer purificação adicional obteve-se um sólido amarelo de **47** (2,21 g; 98 %).

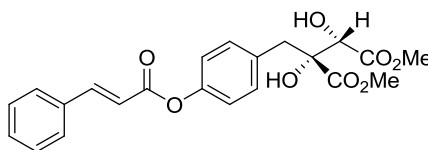
¹H-RMN (CDCl₃): δ 7.85 (1H, d, J=15.6 Hz, H-3), 7.58 (2H, d, J=6.6 Hz, H-2' e H-6'), 7.51-7.42 (3H, m, H-3', H-4' e H-5'), 6.66 (1H, d, J=15.6 Hz, H-2).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 166.2 (1C, C=O), 150.7 (1C, C-3), 133.0 (1C, C-1'), 132.0 (1C, C-4'), 129.2 (2C, C-3' e C-5'), 129.1 (2C, C-2' e C-6'), 122.4 (1C, C-2).

Experiência 51:

Síntese de (2*R*,3*S*)-2,3-dihidroxi-2-[(4-[(2*E*)-3-fenilprop-2-enoil]oxi}fenil)metil]butanodioato de 1,4-dimetil (49) e de 2-hidroxi-3-[(2*E*)-3-fenilprop-2-enoil]oxi-2-[(4-[(2*E*)-3-fenilprop-2-enoil]oxi}fenil)metil]butanodioato de 1,4-dimetil (50)

A uma solução do éster dimetílico **44** (22 mg; 0,08 mmol) em diclorometano seco (1,5 mL), a 0 °C, adicionou-se trietilamina (11 µL; 0,08 mmol) e o cloreto do ácido cinâmico **47** (13 mg; 0,08 mmol). Após uma hora a 0 °C adicionou-se uma solução saturada de NH₄Cl (5 mL) e extraiu-se com acetato de etilo (3x5 mL). Combinou-se as fases orgânicas, secou-se com MgSO₄ anidro e concentrou-se sob vácuo. Por purificação por cromatografia preparativa (Hexano/Acetato de Etilo – 80:20) obtiveram-se dois resíduos viscosos incolores, composto **49** (23 mg; 72 %) e composto **50** (3 mg; 9 %).

Composto 49

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 27,5 \text{ (c 0.51, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

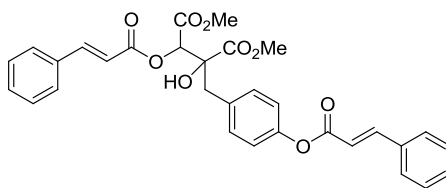
$$\nu_{\text{máx}} / \text{cm}^{-1}: 1727 \text{ (C=O)}, 1635 \text{ (C=C alceno)}.$$

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7.85 (1H, d, J=16.0 Hz, H-3''), 7.59 (2H, m, H-2''' e H-6'''), 7.42 (3H, m, H-3''', H-4''' e H-5'''), 7.22 (2H, d, J=8.5 Hz, H-3' e H-5'), 7.09 (2H, d, J=8.5 Hz, H-2' e H-6'), 6.61 (1H, d, J=16.0 Hz, H-2''), 4.56 (1H, s, H-2), 3.76 (3H, s, CH₃ de um CO₂Me), 3.75 (3H, s, CH₃ de um CO₂Me), 3.36 (1H, d, J=13.8 Hz, H-4), 3.12 (1H, d, J=13.8 Hz, H-4).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 173.4 (1C, C=O do CO₂Me), 171.5 (1C, C=O do CO₂Me), 165.3 (1C, C=O), 150.0 (1C, C-4'), 146.6 (1C, C-3''), 134.2 (1C, C-1'''), 132.6 (1C, C-1'), 131.1 (2C, C-3' e C-5'), 130.7 (1C, C-4'''), 129.0 (2C, C-3''' e C-5'''), 128.3 (2C, C-2''' e C-6'''), 121.4 (2C, C-2' e C-6'), 117.3 (1C, C-2''), 80.1 (1C, C-3), 75.2 (1C, C-2), 52.9 (1C, CH₃ do CO₂Me), 52.8 (1C, CH₃ do CO₂Me), 40.8 (1C, C-4).

Análise elementar para C₂₂H₂₂O₈: teórico – C 63.76, H 5.35; experimental – C 63.70, H 4.90.

Composto 50



$[\alpha]_D^{20} + 27,3$ (c 1.54, CH_2Cl_2)

$\nu_{\text{máx}} / \text{cm}^{-1}$: 3430-3405 (OH), 1722 (C=O), 1633 (C=C alceno).

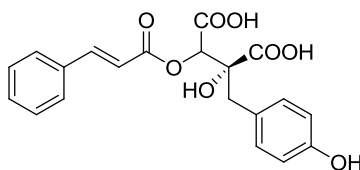
^1H -RMN (CDCl_3): δ 7.88 (1H, d, $J=16.0$ Hz, $\text{PhCH}=\text{CH}-$), 7.84 (1H, d, $J=16.0$ Hz, $\text{PhCH}=\text{CH}-$), 7.58 (4H, m, aromáticos -o do ácido cinâmico), 7.42 (6H, m, aromáticos -m e -p do ácido cinâmico), 7.23 (2H, d, $J=8.5$ Hz, H-3' e H-5'), 7.10 (2H, d, $J=8.5$ Hz, H-2' e H-6'), 6.67 (1H, d, $J=16.0$ Hz, $\text{PhCH}=\text{CH}-$), 6.61 (1H, d, $J=16.0$ Hz, $\text{PhCH}=\text{CH}-$), 5.83 (1H, s, H-2), 3.81 (3H, s, CH_3 do CO_2Me), 3.76 (3H, s, CH_3 do CO_2Me), 3.28 (1H, d, $J=13.6$ Hz, 1H do $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{O}-$), 3.04 (1H, d, $J=13.6$ Hz, 1H do $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{O}-$).

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ 172.4 (1C, $\text{C}=\text{O}$ do CO_2Me), 167.5 (1C, $\text{C}=\text{O}$ do CO_2Me), 166.0 (1C, $\text{C}=\text{O}$ do ácido cinâmico), 165.3 (1C, $\text{C}=\text{O}$ do ácido cinâmico), 150.1 (1C, C-4'), 147.1 (1C, $\text{PhCH}=\text{CH}-$), 146.6 (1C, $\text{PhCH}=\text{CH}-$), 134.1 (1C, quaternário aromático do ácido cinâmico), 134.0 (1C, quaternário aromático do ácido cinâmico), 132.0 (1C, C-1'), 131.1 (2C, C-3' e C-5'), 130.8 (1C, -p do ácido cinâmico), 130.7 (1C, -p do ácido cinâmico), 129.0 (4C, aromáticos -m do ácido cinâmico), 128.4 (2C, aromáticos -o do ácido cinâmico), 128.3 (2C, aromáticos -o do ácido cinâmico), 121.5 (2C, H-2' e H-6'), 117.3 (1C, $\text{PhCH}=\text{CH}-$), 116.4 (1C, $\text{PhCH}=\text{CH}-$), 78.8 (1C, C-3), 75.8 (1C, C-2), 53.3 (1C, CH_3 do CO_2Me), 52.8 (1C, CH_3 do CO_2Me), 40.7 (1C, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{O}-$).

Análise elementar para $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{O}_9$: teórico – C 68.37, H 5.18; experimental – C 68.50, H 5.73.

Experiência 52:

Tentativa de síntese de ácido 2-hidroxi-2-[(4-hidroxifenil)metil]-3-[[2-(E)-3-fenilprop-2-enoil]oxi)butanodióico (51)

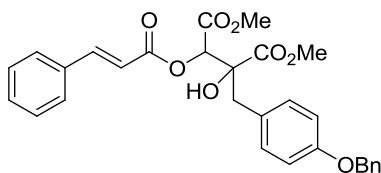


A uma solução do ácido piscídico **46** (15 mg; 0,06 mmol) em diclorometano seco (1,5 mL), a 0 °C, adicionou-se trietilamina (11 μL ; 0,08 mmol) e o cloreto do ácido

cinâmico **47** (10 mg; 0,06 mmol). Após duas horas a 0 °C adicionou-se água destilada e extraiu-se com diclorometano. Combinou-se as fases orgânicas, secou-se com MgSO₄ anidro e concentrou-se sob vácuo. Concentrou-se também a combinação das fases aquosas. Por análise dos espectros de ¹H-RMN dos resíduos de ambas as fases concluiu-se que não se obteve o produto desejado.

Experiência 53:

Síntese de 2-[[4-(benziloxi)fenil]metil]-2-hidroxi-3-[[2-(E)-3-fenilprop-2-enoil]oxi]butanodioato de 1,4-dimetil (52)



Submeteu-se o éster dimetílico **43** (40 mg; 0,11 mmol) ao procedimento da experiência 51 mas usou-se 1,5 equivalentes de trietilamina e de cloreto do ácido cinâmico. Após purificação por cromatografia preparativa (Hexano/Acetato de Etilo – 80:20) obteve-se um resíduo viscoso incolor de **52** (40 mg; 74 %).

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 37,3 \text{ (c 0.88, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

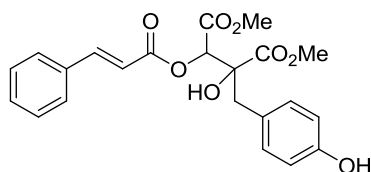
$$\nu_{\text{máx}} / \text{cm}^{-1}: 1737 \text{ (C=O)}, 1637 \text{ (C=C alceno)}, 1159 \text{ e } 1243 \text{ (C-O-C)}.$$

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7.85 (1H, d, J=16.0 Hz, PhCH=CH-), 7.58 (2H, m, aromáticos -o do ácido cinâmico), 7.43 – 7.32 (8H, m, aromáticos -m e -p do ácido cinâmico e do benzilo), 7.10 (2H, d, J=8.7 Hz, H-3' e H-5'), 6.88 (2H, d, J=8.7 Hz, H-2' e H-6'), 6.66 (1H, d, J=16.0 Hz, PhCH=CH-), 5.83 (1H, s, H-2), 5.02 (2H, s, -OCH₂Ph), 3.80 (3H, s, CH₃ do CO₂Me), 3.75 (3H, s, CH₃ do CO₂Me), 3.20 (1H, d, J=13.7 Hz, 1H do -CH₂C₆H₄OBn), 2.97 (1H, d, J=13.7 Hz, 1H do -CH₂C₆H₅OBn).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 172.6 (1C, C=O do CO₂Me), 167.6 (1C, C=O do CO₂Me), 166.0 (1C, C=O do ácido cinâmico), 158.1 (1C, C-4'), 147.0 (1C, PhCH=CH-), 137.0 (1C, quaternário do benzilo), 134.1 (1C, quaternário do ácido cinâmico), 131.1 (2C, C-3' e C-5'), 130.8 (1C, -p do ácido cinâmico), 129.0 (2C, -m do ácido cinâmico), 128.6 (2C, -o do ácido cinâmico), 128.4 (2C, -m do benzilo), 128.0 (1C, -p do benzilo), 127.5 (2C, -o do benzilo), 126.6 (1C, C-1'), 116.5 (1C, PhCH=CH-), 114.7 (2C, C-2' e C-6'), 78.9 (1C, C-3), 75.8 (1C, C-2), 70.0 (1C, -OCH₂Ph), 53.2 (1C, CH₃ do CO₂Me), 52.8 (1C, CH₃ do CO₂Me), 40.6 (1C, -CH₂C₆H₅OBn).

Experiência 54:

Síntese de 2-hidroxi-2-[(4-hidroxifenil)metil]-3-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]oxi} butanodioato de 1,4-dimetil (53)



A uma solução do éster **52** (20 mg; 0,04 mmol) em diclorometano seco (2 mL), a 0 °C, adicionou-se FeCl₃ (19 mg; 0,12 mmol). Após 25 minutos a 0 °C, adicionou-se água destilada (5 mL) e extraiu-se com diclorometano (3x5 mL). Combinou-se as fases orgânicas, secou-se com MgSO₄ anidro e concentrou-se sob vácuo. Por purificação por cromatografia preparativa (Hexano/Acetato de Etilo – 60:40) obteve-se um resíduo viscoso incolor de **53** (6 mg; 37 %).

$$[\alpha]_D^{20} + 103,9 \text{ (c 0.31, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

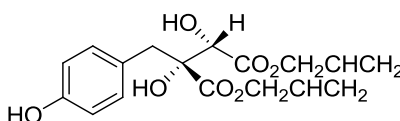
$$\nu_{\text{máx}} / \text{cm}^{-1}: 3432\text{--}3351 \text{ (OH)}, 1720 \text{ (C=O)}, 1635 \text{ (C=C alceno)}.$$

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7.85 (1H, d, J=16.0 Hz, H-3''), 7.58 (2H, m, H-2''' e H-6'''), 7.41 (3H, m, H-3''', H-4''' e H-5'''), 7.05 (2H, d, J=8.4 Hz, H-3' e H-5'), 6.73 (2H, d, J=8.4 Hz, H-2' e H-6'), 6.66 (1H, d, J=16.0 Hz, H-2''), 5.83 (1H, s, H-2), 3.80 (3H, s, CH₃ de um CO₂Me), 3.75 (3H, s, CH₃ de um CO₂Me), 3.19 (1H, d, J=13.8 Hz, H-4), 2.95 (1H, d, J=13.8 Hz, H-4).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 172.6 (1C, C=O do CO₂Me), 167.6 (1C, C=O do CO₂Me), 166.1 (1C, C=O), 154.9 (1C, C-4'), 147.0 (1C, C-3''), 134.1 (1C, C-1'''), 131.3 (2C, C-3' e C-5'), 130.8 (1C, C-4'''), 129.0 (2C, C-3''' e C-5'''), 128.4 (2C, C-2''' e C-6'''), 126.3 (1C, C-1'), 116.5 (1C, C-2''), 115.3 (2C, C-2' e C-6'), 78.9 (1C, C-3), 75.8 (1C, C-2), 53.2 (1C, CH₃ do CO₂Me), 52.8 (1C, CH₃ do CO₂Me), 40.5 (1C, C-4).

Experiência 55:

Tentativa de síntese de (2R,3S)-2,3-dihidroxi-2-[(4-hidroxifenil)metil]butanodioato de 1,4-bis(prop-2-en-1-il) (54) [29]



A uma solução do álcool alílico (0,106 mmol; 7 μ L), a 0 °C, adicionou-se hidreto de sódio (3 mg; 0,106 mmol). Após uma hora deixando a temperatura subir até à temperatura ambiente, colocou-se novamente a mistura reaccional a 0 °C e adicionou-se uma solução do éster dimetílico **44** (15 mg; 0,053 mmol) em álcool alílico (1,5 mL). Após duas horas e 30 minutos, subindo a temperatura até 60 °C, adicionou-se uma solução saturada de NH_4Cl e extraiu-se com acetato de etilo. Combinou-se as fases orgânicas, secou-se com MgSO_4 anidro e concentrou-se sob vácuo.

CAPÍTULO 5

BIBLIOGRAFIA

5. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wahnon, Jorge. Asymetric Synthesis using Chiral Pool Hidroxyacids. Universidade Nova de Lisboa, Oeiras, 2007.
- [2] Eliel, E.L.; Wilen, S.H.; Mander, L.N., *Stereochemistry of organic compounds*. Wiley & Sons; **1994**.
- [3] Crosby, J., Synthesis of Optically-Active Compounds - a Large-Scale Perspective. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4789-4846.
- [4] Lou, Ji-Dong. Approaches to the synthesis of some novel optically active compounds. Universidade Nova de Lisboa, Oeiras, 2001.
- [5] Ley, S. V.; Baeschlin, D. K.; Dixon, D. J.; Foster, A. C.; Ince, S. J.; Priepeke, H. W. M.; Reynolds, D. J., 1,2-diacetals: A new opportunity for organic synthesis. *Chem Rev* **2001**, *101*, 53-80.
- [6] Berens, U.; Leckel, D.; Oepen, S. C., Transacetalization of diethyl tartrate with acetals of alpha-dicarbonyl compounds: A simple access to a new class of C-2-symmetric auxiliaries and ligands. *J Org Chem* **1995**, *60*, 8204-8208.
- [7] Barros, M. T.; Burke, A. J.; Maycock, C. D., The alkylation of a novel acetal derived from (2R,3R)-(+)-tartaric acid: An unexpected rearrangement. *Tetrahedron Lett* **1999**, *40*, 1583-1586.
- [8] Evans, D. A.; Trotter, B. W.; Barrow, J. C., Aldol reactions of ketal-protected tartrate ester enolates. Asymmetric syntheses and absolute stereochemical assignments of phospholipase A(2) inhibitors cinatrin C-1 and C-3. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8779-8794.
- [9] Naef, Reto; Seebach, Dieter, Direct Diastereoselective Alkylation of Tartaric Acid Through an Enolate. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 1030-1031.
- [10] Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Ventura, M. R., Aldol reactions of dioxanes derived from tartaric acid. A total synthesis of (+)-nephrosteranic acid. *Org Lett* **2003**, *5*, 4097-4099.

- [11] McCorkindale, N. J.; Wright, J. L. C.; Brian, P. W.; Clarke, S. M.; Hutchinson, S. A., Canadensolide - an antifungal metabolite of *Penicillium Canadense*. *Tetrahedron Lett* **1968**, 9, 727-730.
- [12] Kato, M.; Kageyama, M.; Tanaka, R.; Kuwahara, K.; Yoshikoshi, A., Synthetic Study of (+ or -)-Canadensolide and Related Dilactones - Double Lactonization of Unsaturated Dicarboxylic-Acids Via Acyl Hypoiodite Intermediates. *J Org Chem* **1975**, 40, 1932-1941.
- [13] Anderson, R. C.; Fraserreid, B., Synthesis of Bis-Gamma-Lactones from Diacetone Glucose .5. Optically-Active Canadensolide. *J Org Chem* **1985**, 50, 4786-4790.
- [14] AlAbed, Y.; Naz, N.; Mootoo, D.; Voelter, W., 4-O-TfO-2,3-anhydro-beta-L-ribosepyranosides as chiron: A formal synthesis of canadensolide. *Tetrahedron Lett* **1996**, 37, 8641-8642.
- [15] Yu, M.; Lynch, V.; Pagenkopf, B. L., Intramolecular cyclopropanation of glycals: Studies toward the synthesis of canadensolide, sporothriolide, and xylobovide. *Org Lett* **2001**, 3, 2563-2566.
- [16] Iwanaga, A.; Kusano, G.; Warashina, T.; Miyase, T., Hyaluronidase Inhibitors from "Cimicifugae Rhizoma" (a Mixture of the Rhizomes of Cimicifuga dahurica and C. heracleifolia). *J Nat Prod* **2010**, 73, 573-578.
- [17] Burke, A. J.; Maycock, C. D.; Ventura, M. R., Stereoselective alkylation of tartrate derivatives. A concise route to (+)-O-methylpiscidic acid and natural analogues. *Org Biomol Chem* **2006**, 4, 2361-2363.
- [18] Takahira, M.; Kusano, A.; Shibano, M.; Kusano, G.; Miyase, T., Piscidic acid and fukiic acid esters from Cimicifuga simplex. *Phytochemistry* **1998**, 49, 2115-2119.
- [19] L'Heureux, A.; Beaulieu, F.; Bennett, C.; Bill, D. R.; Clayton, S.; LaFlamme, F.; Mirmehrabi, M.; Tadayan, S.; Tovell, D.; Couturier, M., Aminodifluorosulfonium Salts: Selective Fluorination Reagents with Enhanced Thermal Stability and Ease of Handling. *J Org Chem* **2010**, 75, 3401-3411.
- [20] Middleton, W. J., New Fluorinating Reagents - Dialkylaminosulfur Fluorides. *J Org Chem* **1975**, 40, 574-578.

- [21] Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesaresi, R. J.; Prozonic, F. M.; Cheng, H. S., Bis(2-methoxyethyl)aminosulfur trifluoride: A new broad-spectrum deoxofluorinating agent with enhanced thermal stability. *J Org Chem* **1999**, *64*, 7048-7054.
- [22] Beaulieu, F.; Beauregard, L. P.; Courchesne, G.; Couturier, M.; LaFlamme, F.; L'Heureux, A., Aminodifluorosulfinium Tetrafluoroborate Salts as Stable and Crystalline Deoxofluorinating Reagents. *Org Lett* **2009**, *11*, 5050-5053.
- [23] Bresciani, S.; O'Hagan, D., Stereospecific benzylic dehydroxyfluorination reactions using Bio's TMS-amine additive approach with challenging substrates. *Tetrahedron Lett* **2010**, *51*, 5795-5797.
- [24] Rajsfus, D. E.; Alter-Zilberfarb, S.; Sharon, P.; Meador, M. A. B.; Frimer, A. A., Stereospecific mono- and difluorination of the C-7-bridge of norbornenes. *J Fluorine Chem* **2011**, *132*, 339-347.
- [25] Fan, S. L.; He, C. Y.; Zhang, X. G., Diastereoselective synthesis of propargylic fluorides and its application in preparation of monofluorinated sugar. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5218-5228.
- [26] Park, M. H.; Takeda, R.; Nakanishi, K., Microscale Cleavage Reaction of (Phenyl)Benzyl Ethers by Ferric-Chloride. *Tetrahedron Lett* **1987**, *28*, 3823-3824.
- [27] Padron, J. I.; Vazquez, J. T., Ferric-Chloride - an Excellent Reagent for the Removal of Benzyl Ethers in the Presence of P-Bromobenzoate Esters. *Tetrahedron-Asymmetr* **1995**, *6*, 857-858.
- [28] Rodebaugh, R.; Debenham, J. S.; FraserReid, B., Debenzylation of complex oligosaccharides using ferric chloride. *Tetrahedron Lett* **1996**, *37*, 5477-5478.
- [29] Woodcock, S. R.; Marwitz, A. J. V.; Bruno, P.; Branchaud, B. P., Synthesis of nitrolipids. All four possible diastereomers of nitrooleic acids: (E)- and (Z)-, 9- and 10-nitro-octadec-9-enoic acids. *Org Lett* **2006**, *8*, 3931-3934.
- [30] Gardner, R. A.; Kinkade, R.; Wang, C. J.; Phanstiel, O., Total synthesis of petrobactin and its homologues as potential growth stimuli for *Marinobacter hydrocarbonoclasticus*, an oil-degrading bacteria. *J Org Chem* **2004**, *69*, 3530-3537.

- [31] Inc., Sterling Winthrop, Biologically compatible linear block copolymers of polyalkylene oxide and peptide units. US 5618528, **1997**.

Anexos

Anexo A | Espectros do álcool 5

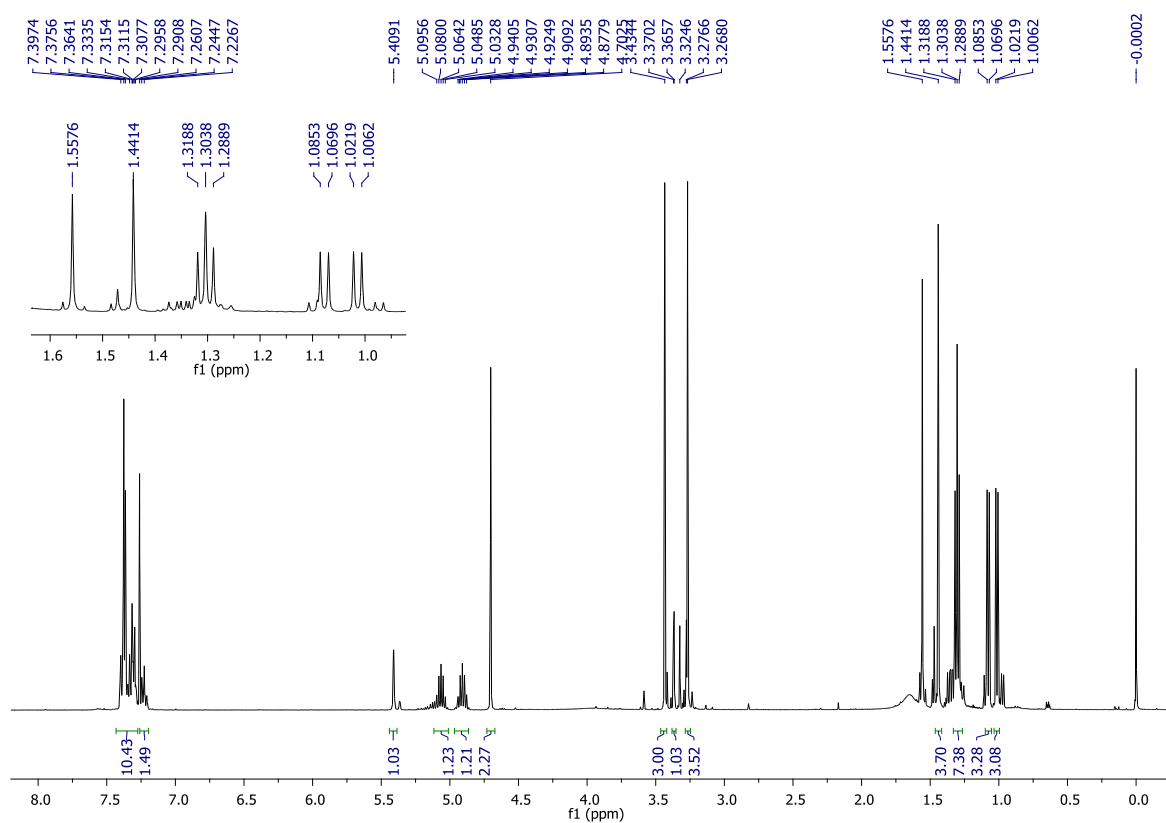


Figura I – Espectro de ^1H -RMN do álcool 5.

Anexo B | Espectros da lactona 6

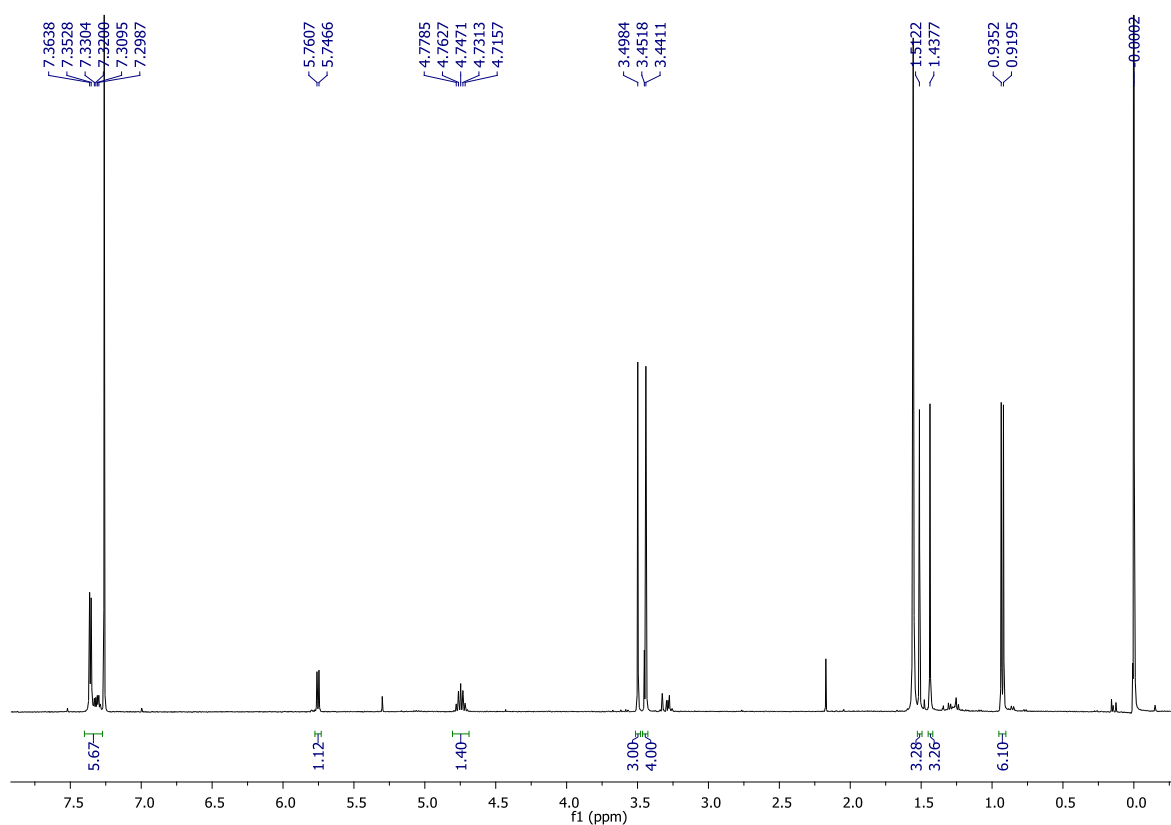


Figura II – Espectro de ^1H -RMN da lactona 6.

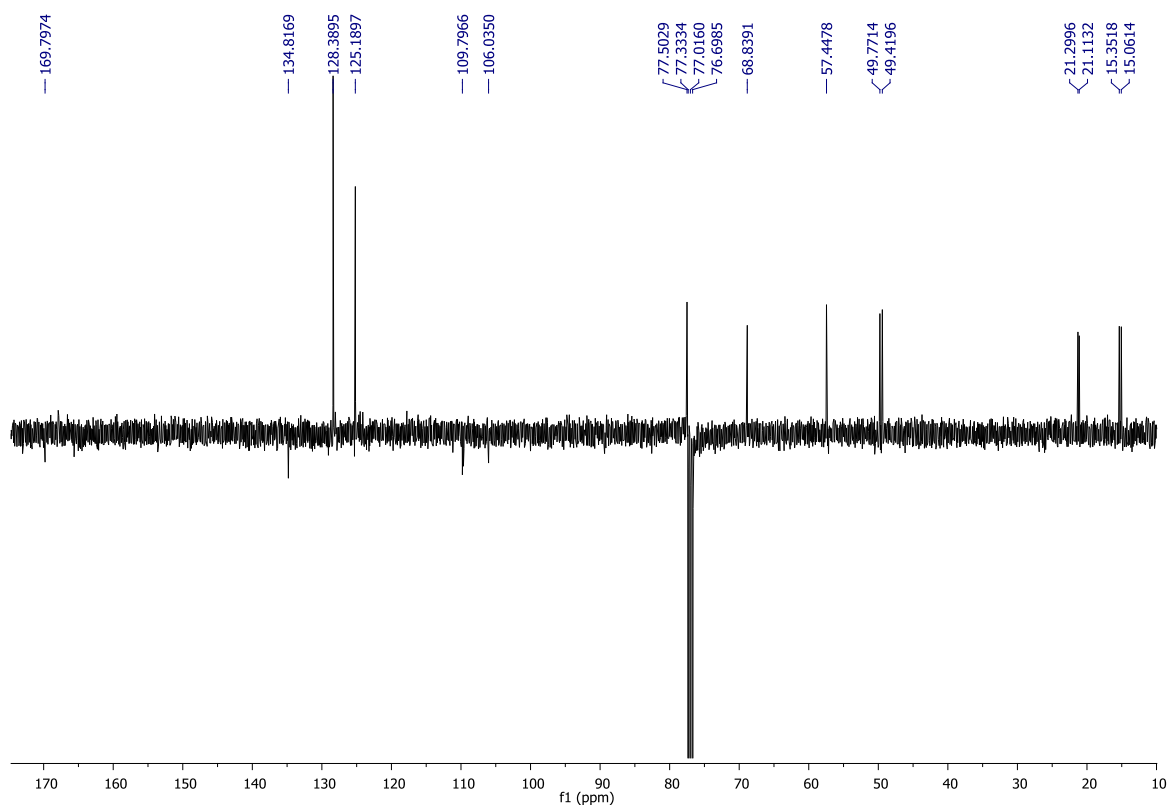
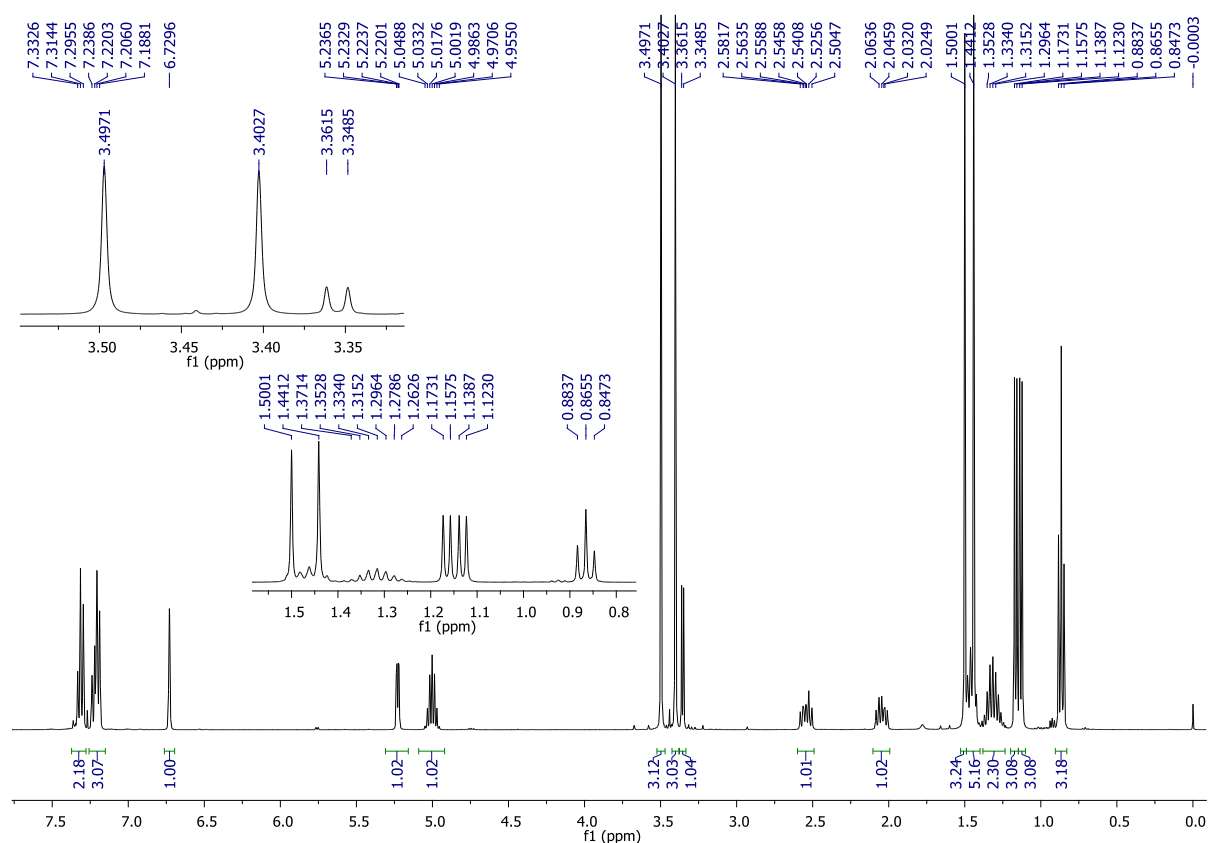
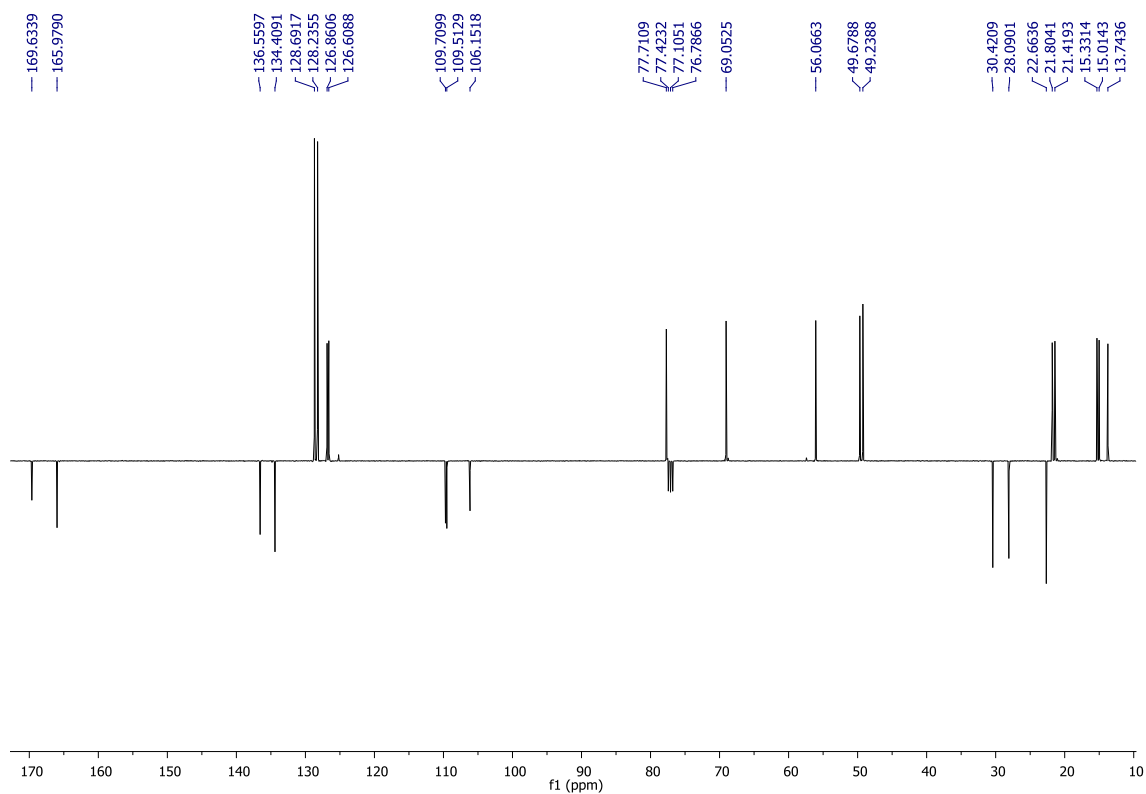


Figura III – Espectro de APT da lactona 6.

Anexo C | Espectros da lactona **10**Figura IV – Espectro de ^1H -RMN da lactona **10**.Figura V – Espectro de APT da lactona **10**.

Anexo D | Espectros da lactona 11

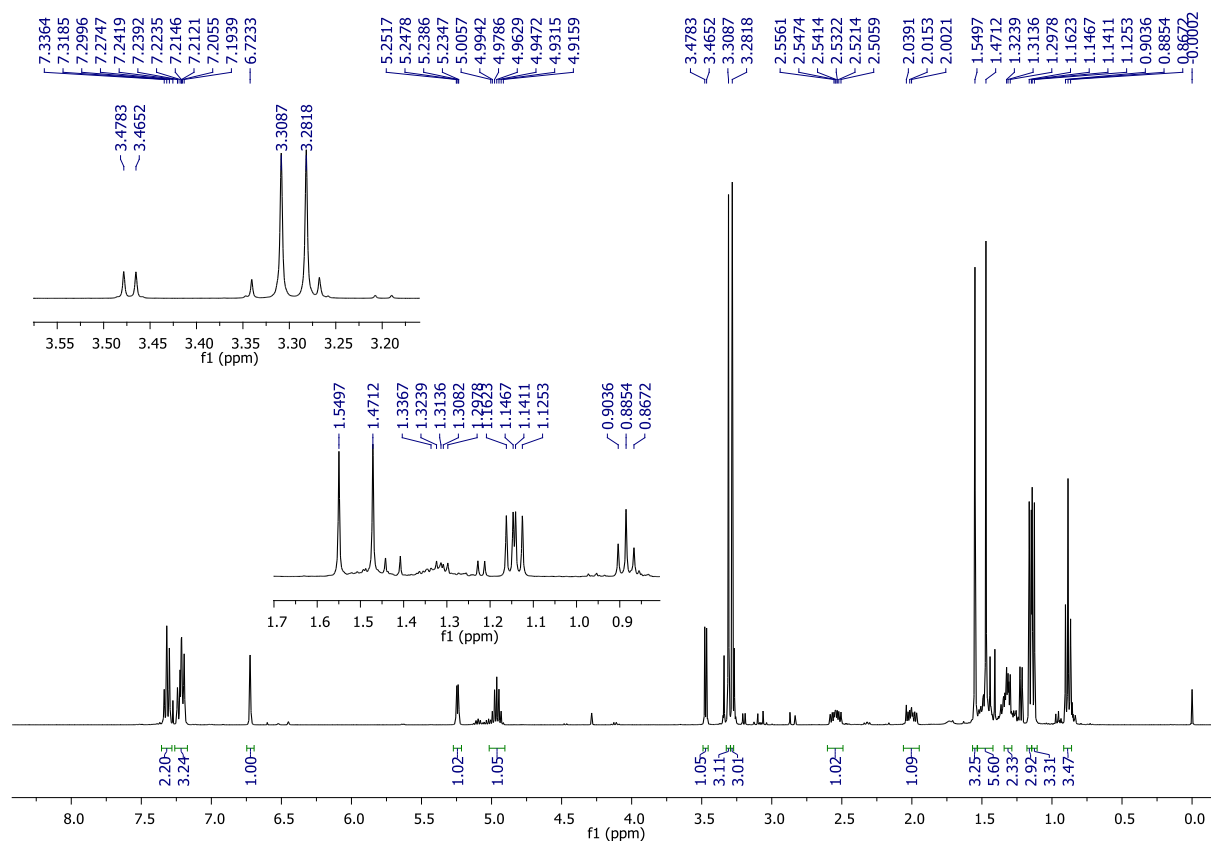
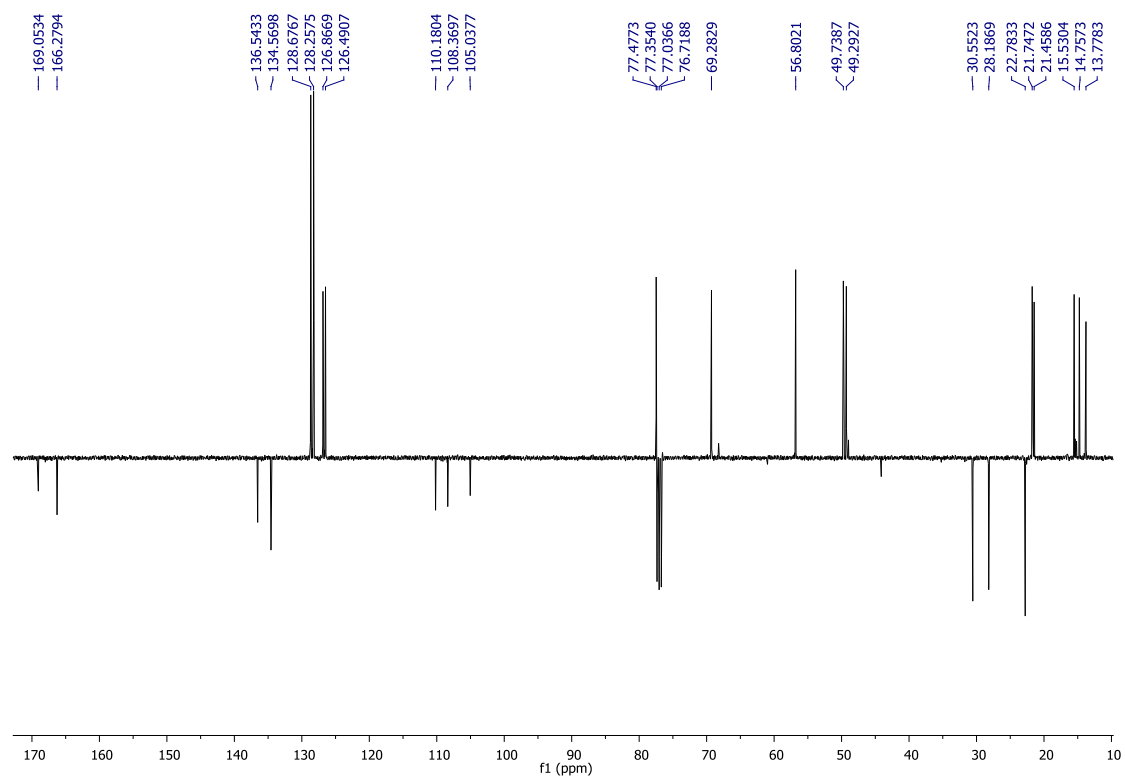
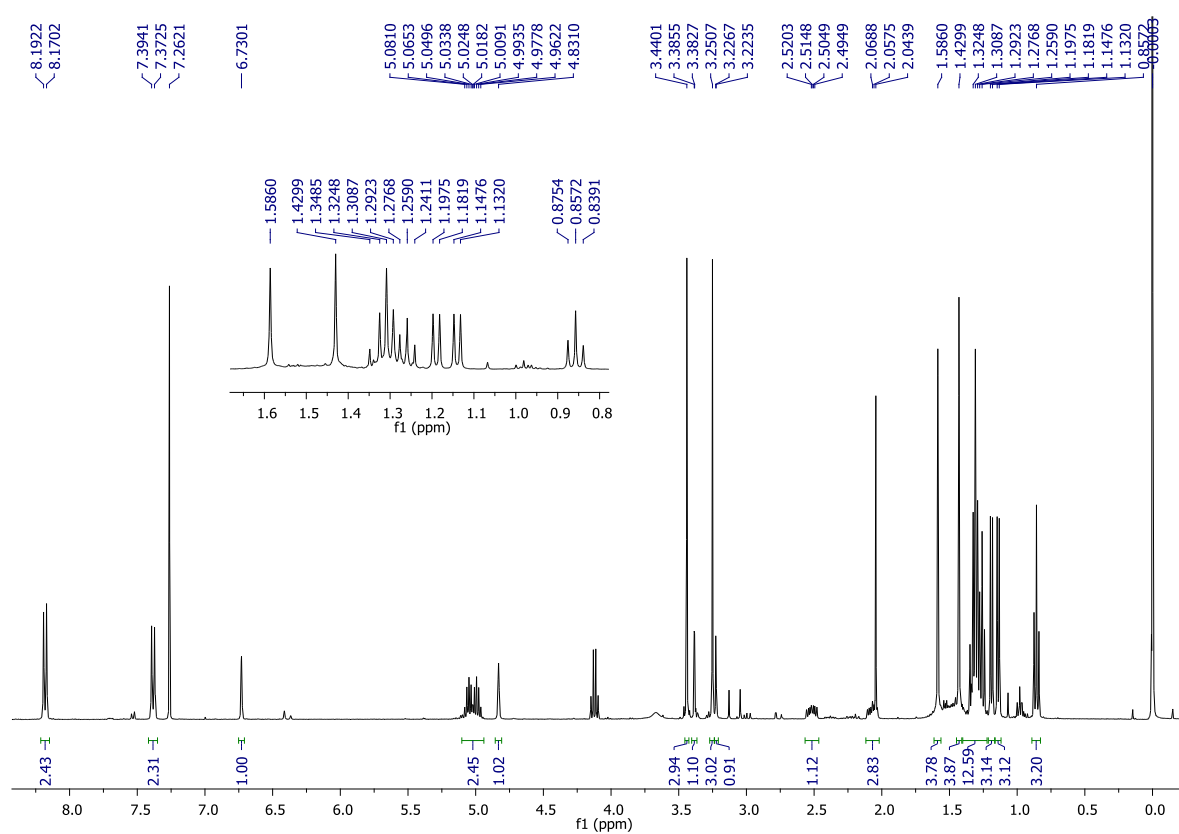
Figura VI – Espectro de ^1H -RMN da lactona 11.

Figura VII – Espectro de APT da lactona 11.

Anexo E | Espectros do álcool 15

Figura VIII – Espectro de ^1H -RMN do álcool 15.

Anexo F | Espectros da lactona **16**

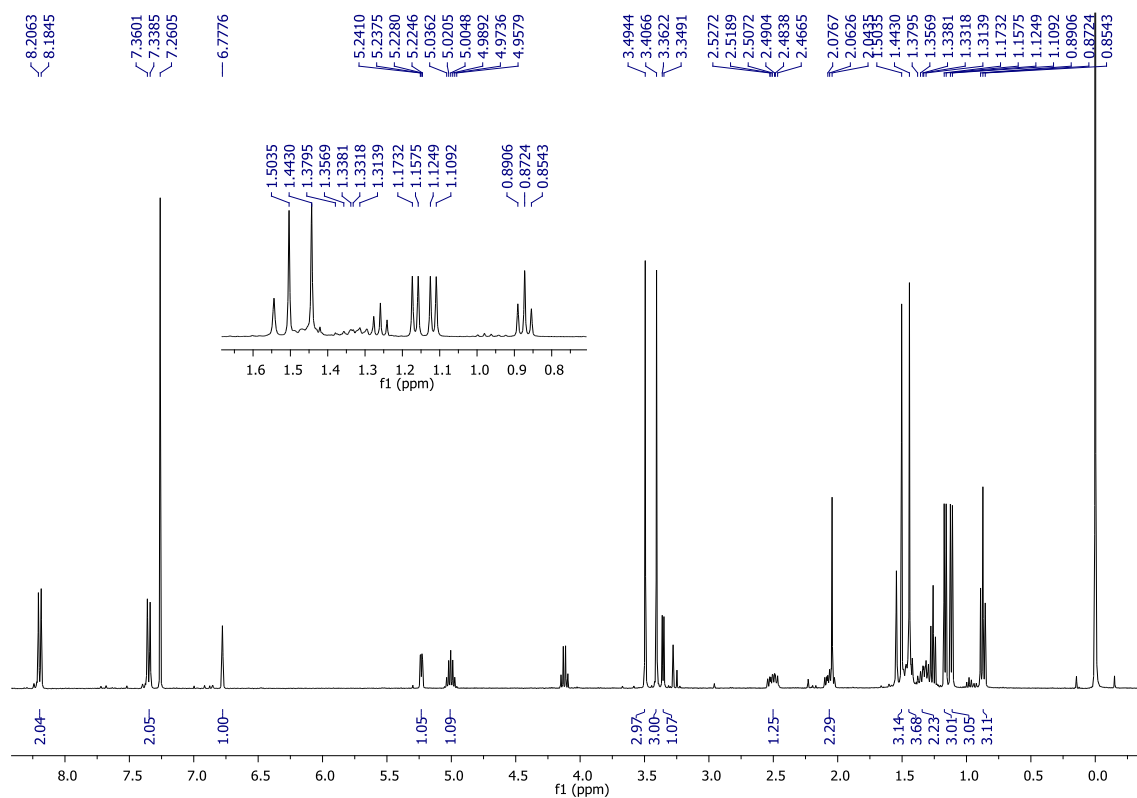


Figura IX – Espectro de ^1H -RMN da lactona **16**.

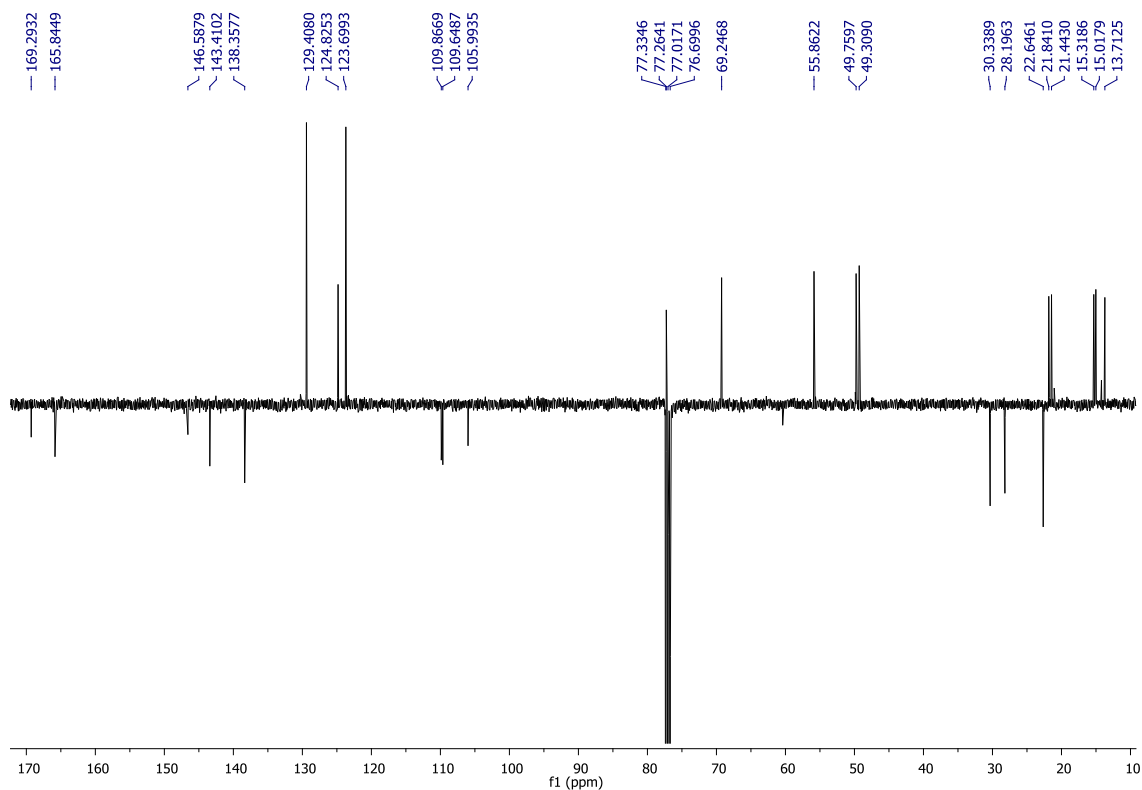


Figura X – Espectro de APT da lactona **16**.

Anexo H | Espectros do éster dimetílico 20

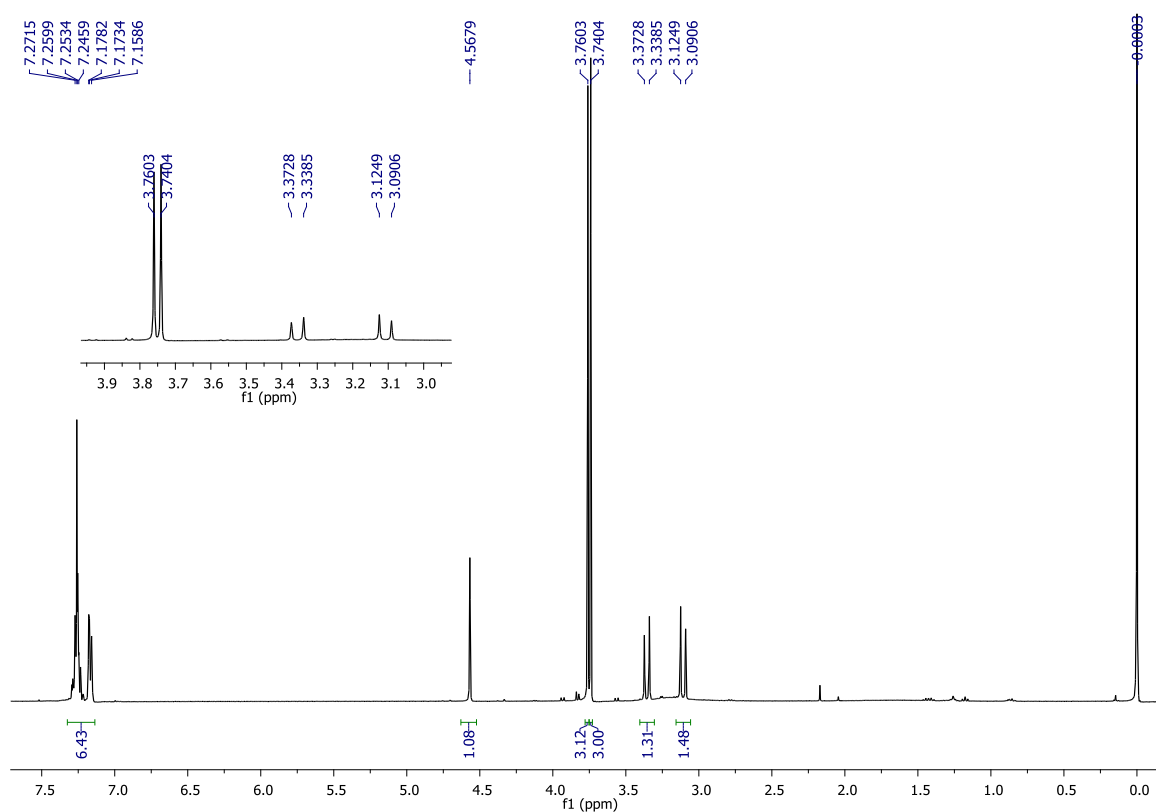


Figura XIII – Espectro de ^1H -RMN do éster dimetílico 20.

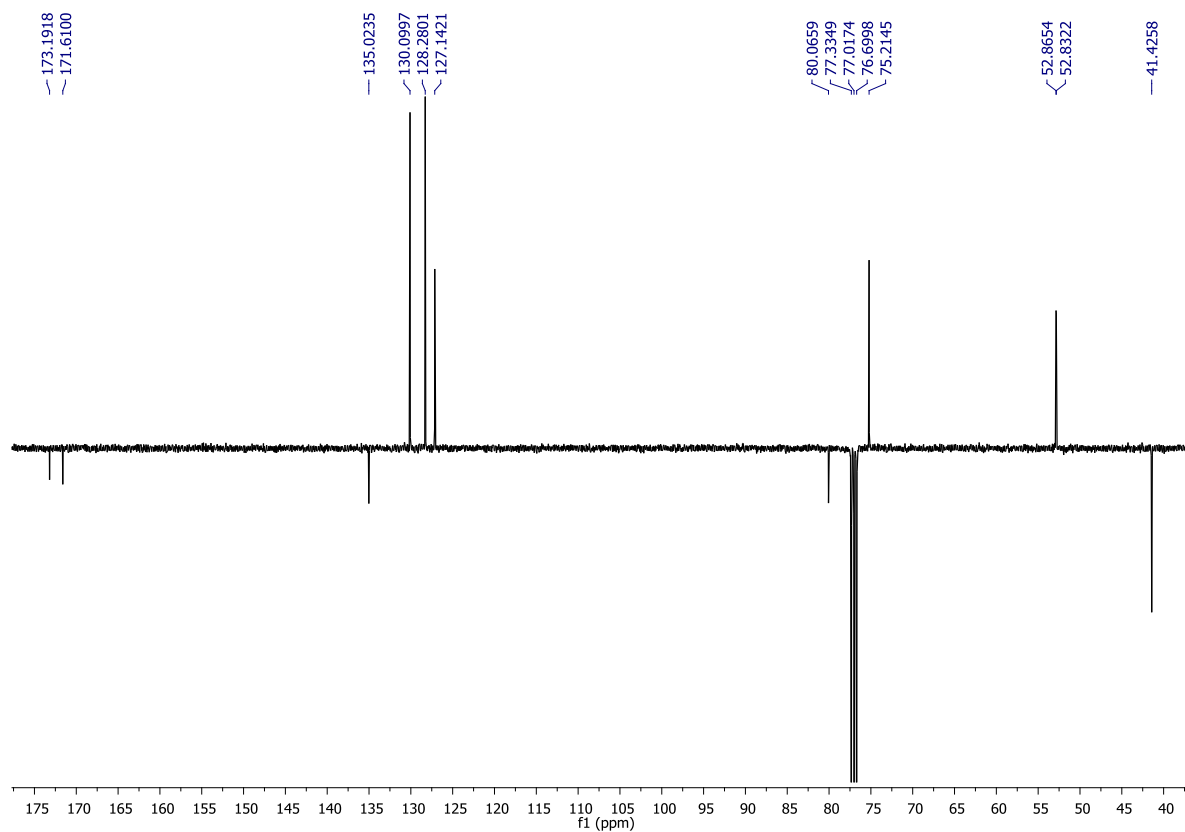
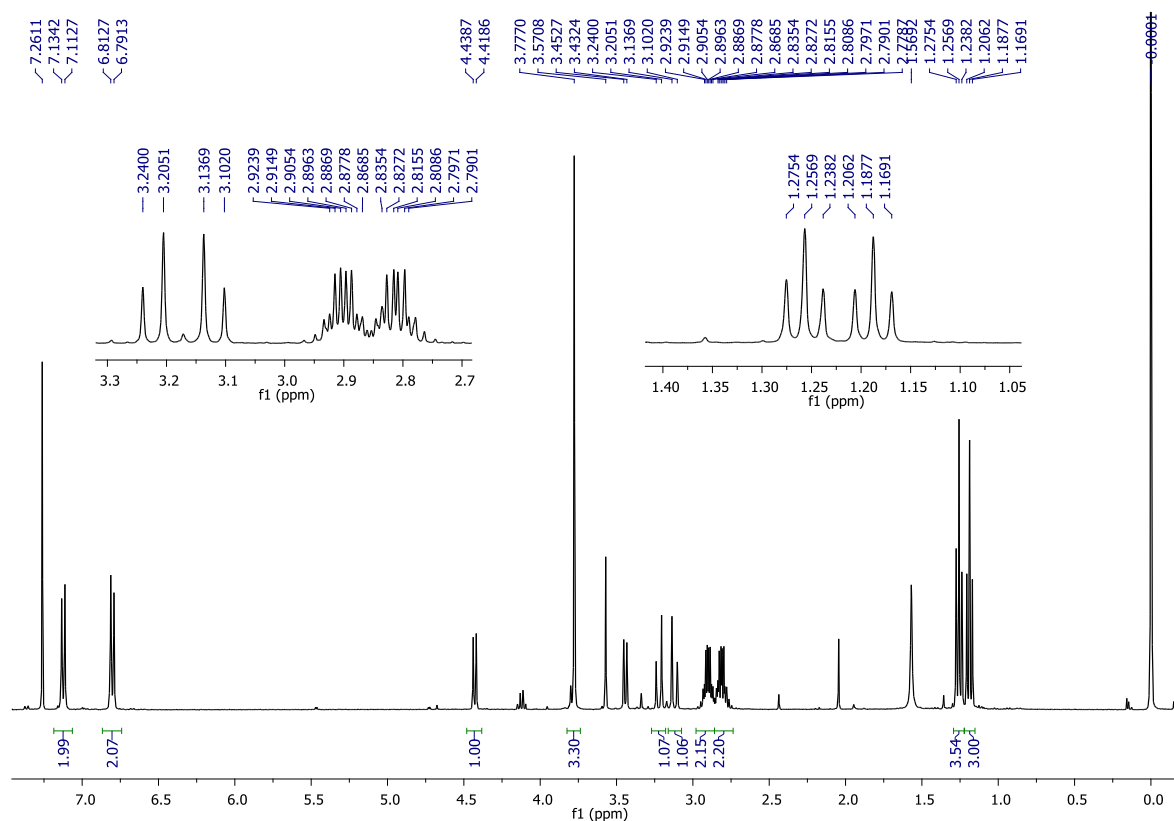
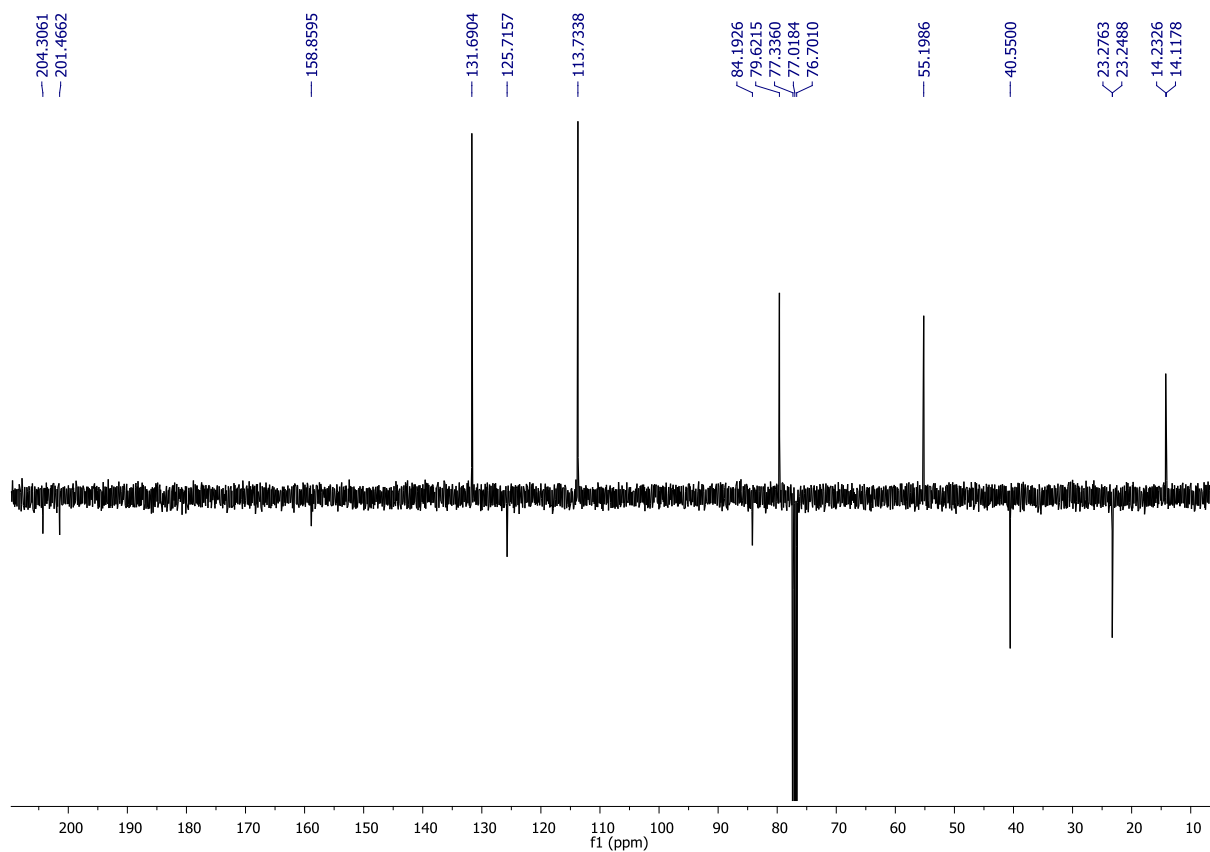


Figura XIV – Espectro de APT do éster dimetílico 20.

Anexo I | Espectros do bis-tioéster **23**Figura XV – Espectro de ^1H -RMN do bis-tioéster **23**.Figura XVI – Espectro de APT do bis-tioéster **23**.

Anexo K | Espectros do éster dimetílico 42

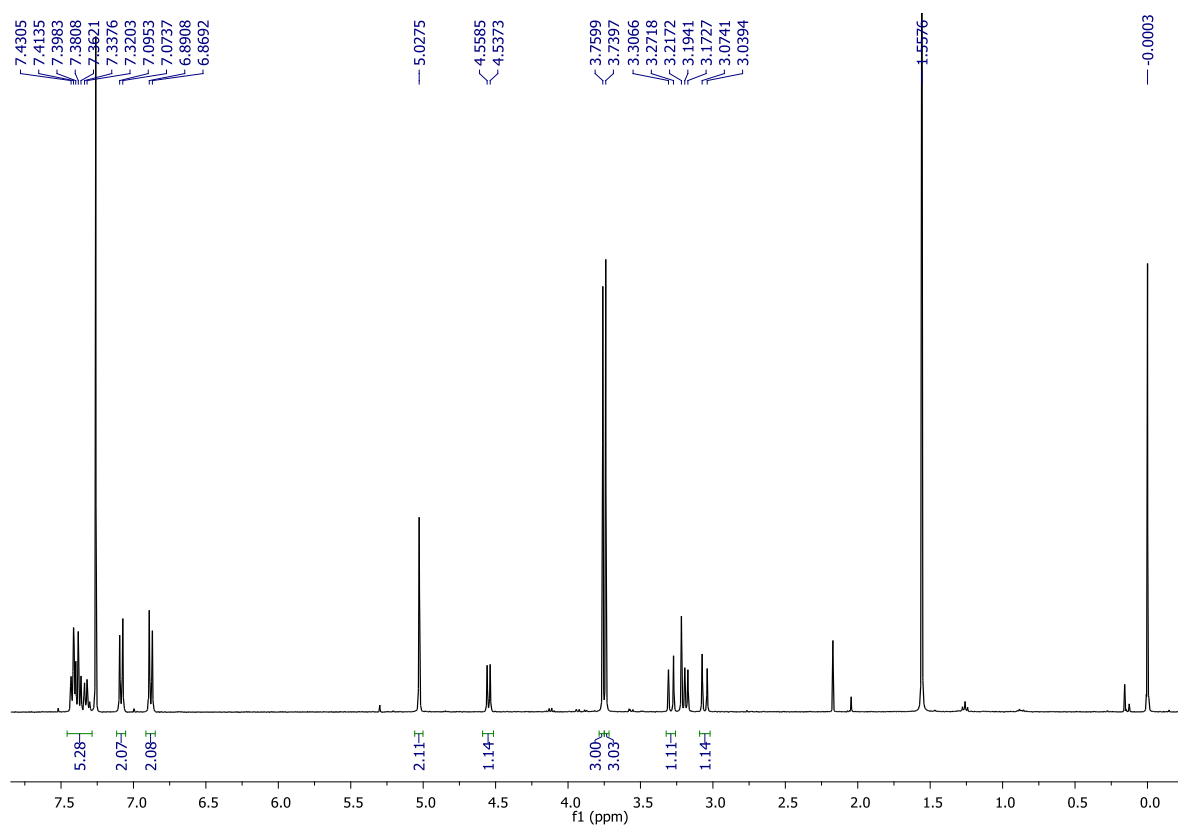


Figura XIX – Espectro de ^1H -RMN do éster dimetílico 42.

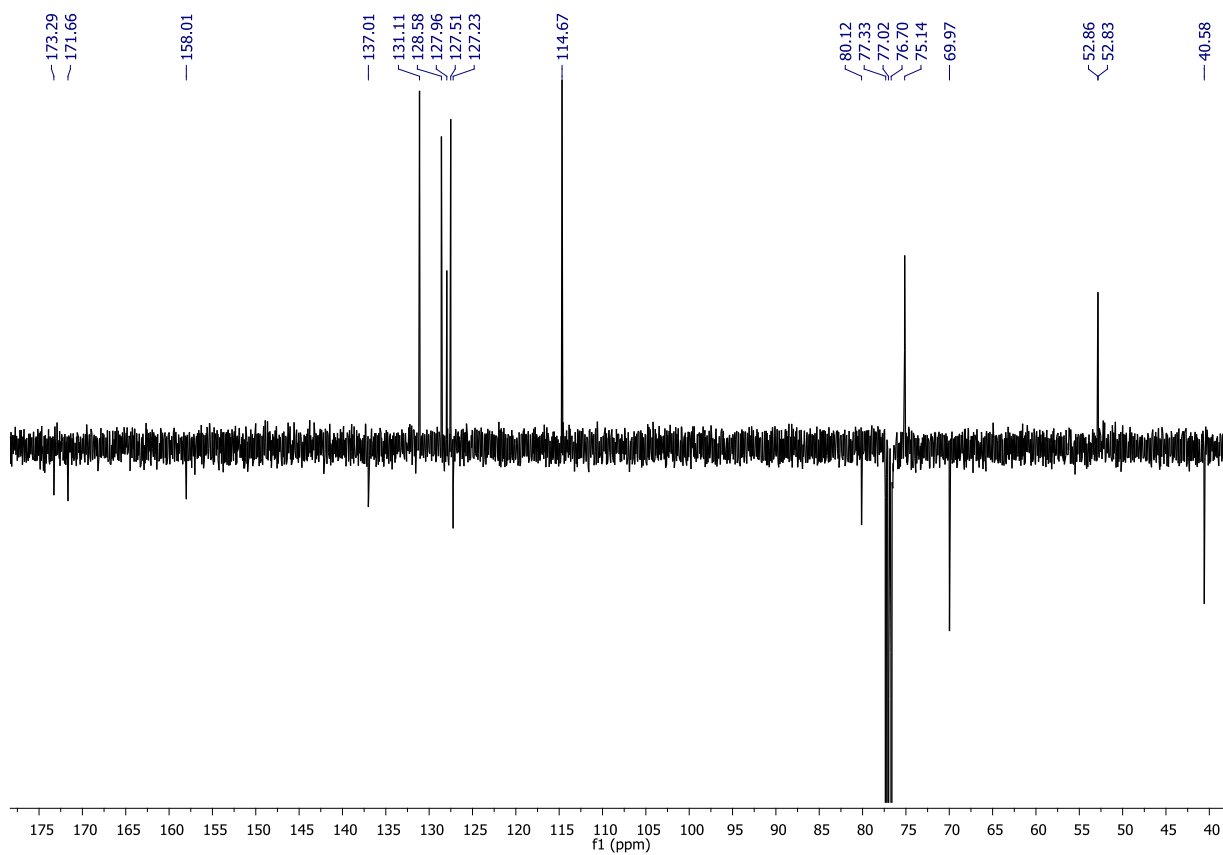


Figura XX – Espectro de APT do éster dimetílico 42.

Anexo L | Espectros do análogo **53** do ácido fuquinólico

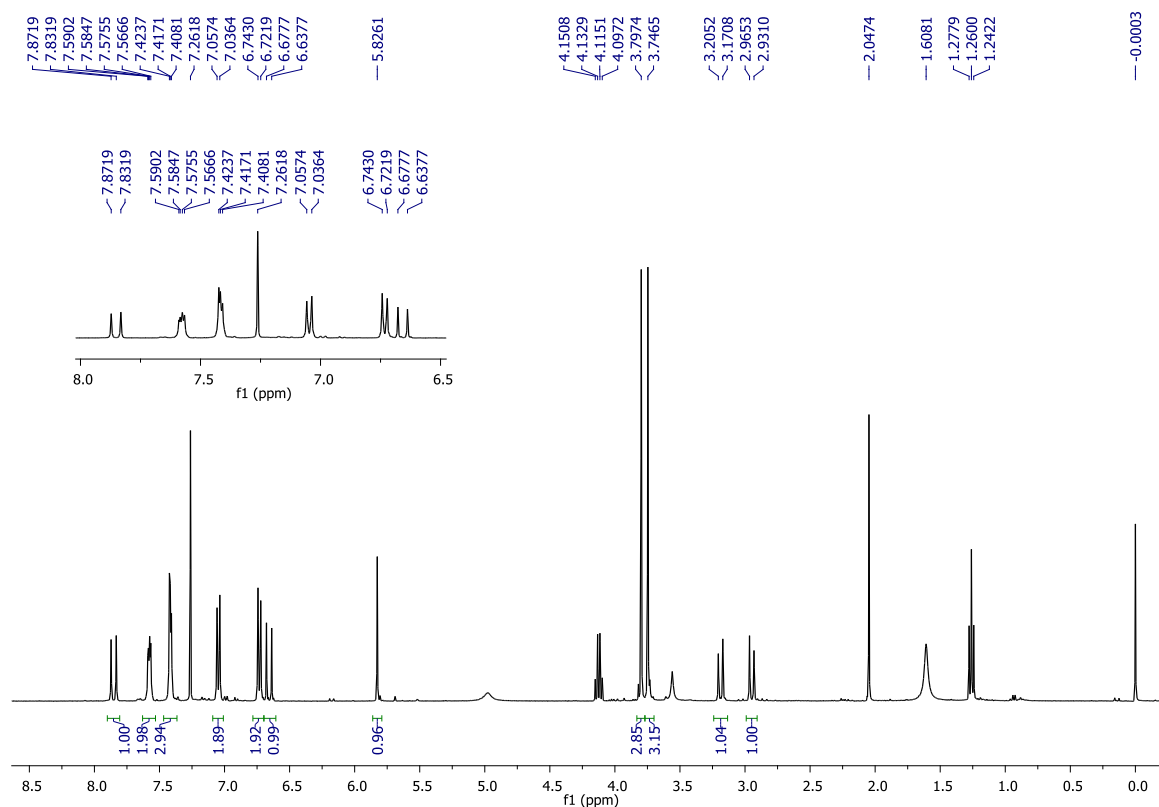


Figura XXI – Espectro de ^1H -RMN do análogo **53**.

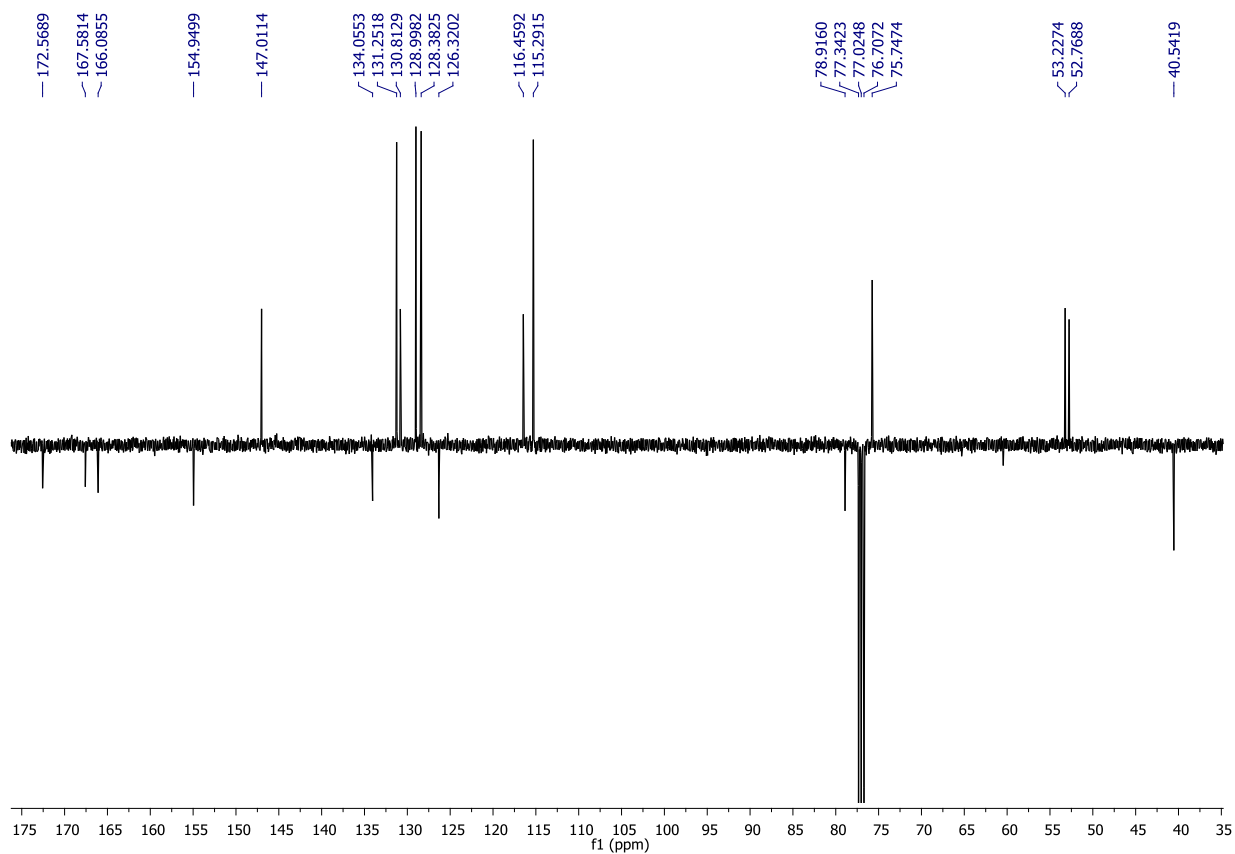


Figura XXII – Espectro de APT do análogo **53**.